Quantitative Untersuchungen zur Permeabilität des Stratum corneum conjunctum menschlicher Haut für Tritium-markiertes Wasser

Jutta Richter

1967

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546019_0009

AUS DEM BALNEOLOGISCHEN INSTITUT BEI DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
MEDIZINISCHE UND KLIMATOLOGISCHE ABTEILUNG
Vorstand: Professor Dr. med. H. v. Braunbehrens

Quantitative Untersuchungen zur Permeabilität des Stratum corneum conjunctum menschlicher Haut für Tritium-markiertes Wasser

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jutta Richter
aus Kiel

München 1967

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. H.v.Braunbehrens

Dekan: Professor Dr. M. Kiese

Tag der mündlichen Prüfung: 7.3.1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Bamberger Fotodruck - Bamberg - Markusplatz 22

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. EINFÜHRUNG 1

II. HAUPTTEIL 3

A. L i t e r a t u r ü b e r s i c h t 3

1. Zur Biologie der Epidermis 3
2. Schichten des Stratum corneum 5
3. Mikroanatomie der Hornzellen 8
4. Zur Chemie der Hornschicht 10
5. Mechanische Eigenschaften des Strat. corn. 13
6. Hautwasserabgabe 13
   a. Die insensible Wasserabgabe durch die intakte Haut 14
   b. Hautwasserabgabe in das Badewasser 18
   c. Hautwasserabgabe bei veränderter Hautoberfläche 19
7. Hautwasseraufnahme 22
   a. Wasseraustausch durch die intakte, wasserbedeckte Haut 22
   b. Hautwasseraufnahme bei veränderter Hautoberfläche 26
   c. Aufnahme von Wasserdampf aus der Luft 27
8. Wasserdurchlässigkeit des Kallus der Fußsohle 28

B. P r o b l e m s t e l l u n g 29

C. E x p e r i m e n t e l l e r T e i l 30

1. Methodik 30

(Isolierung der Barriere - Beobachtungen bei der Barrieregewinnung - Prinzip der Methode zur Bestimmung der Permeation von Wasser oder Wasserdampf durch Barrierehäutchen oder andere Membranen - Vorteile

des Arbeitens mit radioaktiven Verbindungen bei biologischen Experimenten - Tritium, physikalische Daten - Tritiumwasser, Strahlenschutz - Vorteile des Arbeitens mit Tritiumwasser - Messung radioaktiver Strahlung - Szintillationszähler - Probenaufbereitung - Standardvergleichsproben - Leerwert, Nulleffekt - Angewandtes Meßgerät - Verdünnungen)

2. Untersuchungen 38

a. Permeation von markiertem Wasser durch künstliche Membranen oder Barrierehäutchen gegen wässrige Phase 38

α Versuchsanordnung 38

β Reinigung der verseuchten Versuchsapparatur und der Meßflaschen 41

γ Berechnung 42

δ Vorversuche: 44

Versuchsreihe VA (Membranfilter als Permeationsfläche) 45

Versuchsreihe VB (Cholesteringetränkte Membranfilter als Permeationsfläche) 46

ε Hauptversuche: 50

Versuchsreihe VC (Menschliche Barrierehäutchen als Permeationsfläche) 50

Versuchsreihe VC' 55

Versuchsreihe VD (Kallus der Fußsohle als Permeationsfläche) 56

Versuchsreihen VG, VF, VI, VH (Markiertes Wasser - Barrierehäutchen - Kochsalzlösung) 58

Versuchsreihe VE (Markiertes Wasser - durch Aceton extrahierte Barriere - Wasser) 60

Versuch einer Methode zur Übertragung von Barriere-Eluaten auf Kunststoffmembranen 62

Ausschaltung von Fehlerquellen 64

b. Permeation von Wasserdampf durch Barrierehäutchen 65
α Diffusionskammer 65
β Versuchsanordnung 65
γ Berechnung 68
δ Versuchsreihen Vd und Vi (Markierter Wasserdampf - Barrierehäutchen - trockene Luft) 69
Bedeutung der Luftgeschwindigkeit für die Permeation von Wasserdampf durch Barrierehäutchen 70
Bedeutung der Dampfdruckdifferenz für die Wasserdampfpermeation durch Barrierehäutchen (Versuchsreihe Vt) 71
ε Versuchsreihe Vw (Markierter Wasserdampf - Barrierehäutchen - dampfförmige Phase) 74

c. Flächengewichtsbestimmung von Barrierehäutchen 74

d. Zur Struktur der Barriere 76

III. DISKUSSION 76
A. Zur Methodik 76
B. Zu den eigenen Ergebnissen 81

IV. ZUSAMMENFASSUNG 92

V. LITERATURVERZEICHNIS 94

I. EINFÜHRUNG

Nach weitverbreiteter Ansicht besitzt die sog. Hautbarriere den entscheidend hemmenden Einfluß auf den Wassertransport durch die Haut, gleichviel in welcher Richtung. Nicht für alle Autoren ist die Hautbarriere eine anatomisch exakt definierbare Schicht; sie bedeutet ihnen vielmehr in erster Linie eine Funktion, wohingegen andere Autoren diese Funktion histologisch-anatomisch in bestimmten Schichten der Epidermis lokalisiert sehen, und zwar zwischen Stratum spinosum und Stratum corneum disjunctum.

In den eigenen Untersuchungen wurde die u.a. von SZAKALL (65, 70) für die Barrierefunktion verantwortlich gemachte Schicht der Epidermis in vitro auf ihre Durchlässigkeit für radioaktiv markiertes Wasser und Wasserdampf unter verschiedenen Bedingungen untersucht.

Um später aussagen zu können, welche Rolle die hier in vitro betrachtete Barriereschicht für den Wassertransport durch die Haut spielt, ist es notwendig, wenigstens zum Teil die außerordentlich zahlreichen und manchmal sehr widersprüchlichen bekannten Untersuchungsergebnisse über den Hautwassertransport anzuführen.

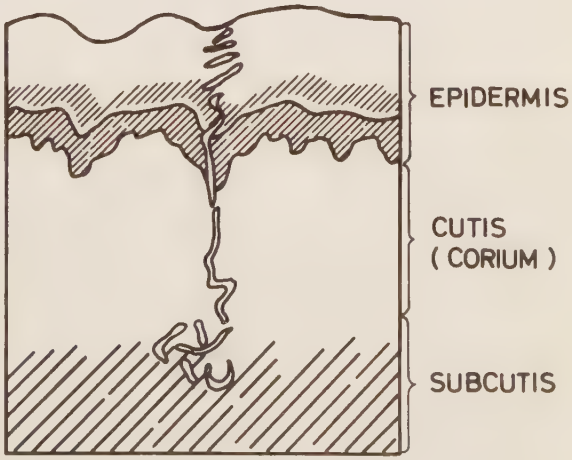


Abb. 1.
Senkrechter Schnitt durch die Haut. Schematische Darstellung nach Stöhr et al. (64).

Abb. 2. Schema eines senkrechten Durchschnittes durch die Epidermis der Fußsohle nach Stöhr et al. (64).

Zunächst sei der Aufbau der Haut rekapituliert, so wie er sich beim senkrechten Hautschnitt dem Betrachter im Lichtmikroskop darstellt:

Von den drei Hauptschichten Epidermis, Corium und Subcutis (s.Abb. 1) interessiert hier am meisten die Epidermis (s. Abb. 2), die man unterteilen kann in die lebende Schicht, das Stratum Malpighii, und die tote Schicht, das Stratum corneum. Die unterste Zellage des Strat. Malpighii bildet das einschichtige Strat. germinativum, die Keim- oder Basalschicht. Ihr folgen durch Interzellularbrücken miteinander verbundene polyedrische Zellen, die, in mehreren Lagen angeordnet, das Strat. spinosum darstellen (acanthopapilläre Schicht). Der Übergang des Strat. spinosum in das Strat. corneum ist nicht einheitlich. Dort, wo die Epidermis besonders dick ist, geht das Strat. spinosum in das sog. Strat. granulosum über. Dieses wiederum ist gefolgt vom

Strat. lucidum, einer Schicht, die, mit Ausnahme von Handfläche und Fußsohle, in keinem der Hautareale des menschlichen Körpers mit Sicherheit nachweisbar sein soll. Zur Oberfläche hin schließen sich das Strat. corneum conjunctum mit seinen fest aneinander haftenden Hornzellagen und das obere Strat. corneum disjunctum an (18, 47, 63). Auf die zwei zuletzt genannten Schichten und ihre Feinstruktur soll später noch näher eingegangen werden.

II. HAUPTTEIL

A. Literaturübersicht

1. Zur Biologie der Epidermis

Regeneration

Die Regenerationszeit der Epidermis, d.i. die Zeit, die eine Zelle braucht, um von der Basalschicht aus die Oberfläche der Haut zu erreichen und abgestoßen zu werden, hat eine Dauer von 26 bis 28 Tagen. Während dieser Zeit erfolgt eine Abplattung der Zelle, die sich in einer Vergrößerung ihres Durchmessers von 6 auf 30 µ äußert; das bedeutet - anschaulich gesprochen -, daß letztlich eine Hornzelle 25 Basalzellen bedeckt. (41, 58).

Keratinisation

Der Begriff der Keratinisation sollte nicht als Synonym für den Verhornungsprozeß gebraucht werden; denn die Keratinisation ist nicht ein für die verhornende Epidermis allein typisches Ereignis; sie findet sich ebenso in den mukösen Membranen, wenn auch quantitative Unterschiede in der Zahl der Tonofibrillen bestehen (40). BRODY (8, 9, 10) lieferte seinen Beitrag zu diesem Problem durch elektronenoptische Studien: Danach ist die Keratinisation ein Prozeß, der durch Transformation der Tonofibrillen des Strat. basale in Keratin gekennzeichnet ist. Eines dieser Entwicklungsstadien zeigt gefleckte Tonofibrillensubstanz, die als Anhäufung von Keratohyalingranula bezeichnet wird; die Keratohyalingranula gaben dieser Schicht den Namen Stratum granulo-

sum. Mit der Bildung der Keratohyalingranula im Stratum granulosum geht nicht nur eine sichtbare Abnahme der Zahl der Tonofibrillen einher, sondern auch eine Abnahme der Mitochondrien und der Elemente des Golgi-Apparates sowie ein Verlust an Kernmaterial (48). Außer Tonofibrillen (8, 9, 10) werden genannte Zellkomponenten als mögliche Ausgangssubstanzen für die Bildung der Keratohyalingranula angeführt (48).

Das Keratinmolekül besteht wahrscheinlich aus sehr eng gepackten Polypeptidketten, die durch Disulfidbrücken miteinander in Verbindung stehen. Nach der Länge der Identitätsperioden, die mit Hilfe von Röntgenbeugung ermittelt werden, unterscheidet man ein α- und ein ß-Keratin. Es werden außerdem zwei Keratin-Typen voneinander unterschieden: das sog. weiche Keratin, das zu 50% in der Hornschicht der Epidermis vorkommt, und das harte Keratin, das man z.B. in den Nägeln findet. Beide Keratin-Typen unterscheiden sich nicht nur durch ihre unterschiedliche Biegsamkeit voneinander, sondern auch durch etliche chemische Faktoren: so hat das sog. weiche Keratin einen höheren Lipoid- und einen niedrigeren S-Gehalt; es kann auch im Gegensatz zum harten Keratin ohne weiteres mit den üblichen färberischen Methoden dargestellt werden (48). Das weiche Keratin sollte besser als Pseudokeratin bezeichnet werden, da es nicht die drei typischen Kriterien eines Keratins besitzt:

1. Definiertes Verhältnis von Histidin:Lysin:Arginin wie 1:4:12.
2. Unlöslichkeit in mäßig konzentrierten Säuren und Laugen, Resistenz gegen proteolytische Fermente.
3. Hoher Schwefel- und Cystingehalt bis zu 18%.

Verhornung

Die Hornschicht ist die wasserärmste Schicht des menschlichen Körpers. Die Verhornung ist nicht die Folge einer exogenen Austrocknung; SPIER et al. (61) führen als eindeutigen Beweis für die endogene Ursache der Verhornung die Tatsache an, daß auch die Haut des Foetus sowie die vom Organismus losgelöste Haut in Kulturmedien verhornen kann. Die Verhornung besteht in einem Eiweißumbauprozeß (61). - KLIGMAN (40) vermutet, daß die Umwandlung in Hornzellen ein abrupter Vorgang ist, weil mikroskopisch-

anatomisch die Grenze zu den lebenden Zellen so scharf ist. Die Stachelzellen werden nach SZAKALL (69) in kernlose, flache, lückenlos ineinander übergehende und deshalb membranbildende Hornzellen umgewandelt. Erster Ausdruck dieser Verhornung sei das Stratum lucidum.

2. Schichten des Stratum corneum

BRODY (10) entdeckte im Elektronenmikroskop die sog. T-Zellen (Transitional-Zellen); sie sollen anatomisch keine Zellschicht bilden, sondern ein kurzes Übergangsstadium zwischen granulierten Zellen und Hornzellen darstellen. In ihnen erscheint granuliertes Material im ganzen Zellkörper ausgebreitet.

Aus elektronenoptischer Sicht unterscheidet BRODY (10) nach Graden der Undurchsichtigkeit und Dichte der Ultrafilamente im Strat. corneum drei Schichten (s. Abb. 3). KLIGMAN (40) sieht keine morphologischen Unterscheidungsmerkmale, mit denen sich obere und untere Zellen des Strat. corneum unterscheiden ließen. Innerhalb des Strat. corneum unterscheidet er lediglich zwischen der inneren dünnen, unvollständig keratinisierten Zone, dem Stratum lucidum, und dem übrigen Bereich, dem vollständig keratinisierten Strat. corneum. Nach seiner Meinung ist das Bild, welches die Lichtmikroskopie vom Strat. corneum entwirft als einer Schicht, die aus dünnen, voneinander durch große Hohlräume getrennten Schuppen aufgebaut ist, falsch. Er sieht in der Hornschicht eine zähe, sehr widerstandsfähige Membran, vergleichbar mit einem Plastikfilm. KLIGMAN erkennt in den aufeinandergeschichteten Hornzellagen ein Kontinuum und hält die morphologische Trennung eines Strat. corn. disj. von einem Strat. corn. conj. für willkürlich. Es wird von ihm lediglich bestätigt, daß der Kohäsionsgradient der Zellen von der Oberfläche der Hornschicht zur Tiefe hin ständig zunimmt und damit auch die Barrierefunktion an Bedeutung gewinnt. Nur die allerobersten Zellagen, die man mit 3 bis 5 Abrissen entfernen kann, könne man als ein Strat. disjunctum bezeichnen. Ansonsten sei jede Einzelschicht des Strat. corneum als Hindernis für eindringende Substanzen zu betrachten und nicht nur die von SZAKALL und anderen (4, 5, 41, 65, 68, 69, 70) für die Barrierefunktion verantwortlich gemachte dünne Membran im unteren Drittel der Hornschicht, die an die lebenden Zellen grenzt. SZAKALL (71) nun trennt die Horn-

Abb. 3. Ausschnitt des normalen Strat. corneum. (Schematisierte Wiedergabe einer elektronenoptischen Aufnahme von BRODY (10)) BRODY unterteilt in drei Schichten: o = obere Schicht, m = mittlere Schicht, - sie ist die lichtundurchlassigste von allen, - b = basal gelegene Schicht. Die Längsachse der meisten Zellen verläuft parallel zur Hautoberfläche, der Raum zwischen den Zellen erscheint optisch leer. I. = "Strat. Intermedium" mit Keratohyalin.

schicht funktionell und strukturell in zwei Teile, in das Strat. corn. disj., aus 8 bis 20 Zellagen bestehend, und das Strat. corn. conj., aus 2 bis 3 Zellagen bestehend. Die Zellagen des Disjunctum sind nach Ansicht dieses Autors aus immer kleiner werdenden Inselchen zusammengesetzt, die aus Hornzellen bestehen. Es handelt sich um eine poröse Trennfläche.

Über die Dicke der Hornschicht liegen sehr unterschiedliche Angaben vor (s. Tab. 1)

Hornhaut-Schicht	Autor	Fußsohle µ	Trunkus µ
Strat. corn. gesamt	CHRISTOPHERS et al. (20)	600	11 - 14
	MALI (41)	650	42
	MARZULLI (44)		37
	SZAKALL (71)		40
Strat. corn. conj. gesamt	MARZULLI (44)		22
	SZAKALL (71)		20
Strat. corn. conj. "Barrierezone" ...ohne die am Strat. granulosum haftende Schicht	MALI (41)	320	28
	MARZULLI (44)		14,5
Strat. lucidum	SZAKALL (70)		10
Barrierehäutchen	TREGEAR (77)		5 - 10
Strat. corn. disj.	MARZULLI (44)		15

Tab. 1. Maße von Hornzellschichten in µ. Über Deutung und Bezeichnung gewisser Schichten herrscht Uneinigkeit. (So bedeutet z.B. bei MALI die "Barriere-Zone" der Fußsohle anatomisch Strat. lucidum + Strat. eleidinosum + Strat. compactum.)

Die Hornzellschichtdicke ist nach CHRISTOPHERS et al. (20) im Bereiche des Trunkus dünner als man i.a. angenommen hatte. Sie soll zwischen 11 und 14, maximal 15 µ liegen bei einer Dicke der Einzelzelle von ca. 0,8 µ (40). BRODY (10) nimmt größere Unterschiede in der Zelldicke an; seine Angaben liegen zwischen 0,12 und 2,0 µ.

Zwischen der Hornschicht des Trunkus und der von Handfläche und Fußsohle muß man in vielerlei Hinsicht unterscheiden; denn

es bestehen Unterschiede hinsichtlich Funktion, Struktur und chemischem Aufbau. Die Hornzellmembranen der Fußsohle sind im Gegensatz zu denen der Rückenhaut weniger stabil, enthalten nur halbsoviel wasserlösliche Substanzen, sind, wenn sie trocken sind, sehr bröckelig und sind bei gleicher Dicke sehr viel wasserdurchlässiger als andere Hornhauttypen; d.h. der Schutz der fußsohle beruht in erster Linie auf der Dicke der Hornhaut (5, 40). Tab. 1 informiert über Dickenmaße von verschiedenen Hornzellschichten.

Das Gewicht der gesamten Hornschicht wird von SPIER et al. (62) mit 2 - 4 mg/cm^2 Epidermis angegeben. Das Flächengewicht von isolierten Barrierehäutchen (Strat. corn. conj.) liegt nach SZAKALL (65) zwischen 0,6 und 1,4 mg/cm^2.

Anzahl der Zellen im Verhältnis zur Anzahl der Schichten der Epidermis

Im Strat. spinosum liegen 7 - 8 Zellschichten, im Strat. corneum ungefähr die doppelte Anzahl; trotzdem macht die Anzahl der in der Hornschicht gelagerten Zellen etwa nur 10 % der Zellzahl der gesamten Epidermis aus, was wiederum für die große Ausdehnung der einzelnen Hornzelle spricht (40). HUNTER et al. (36) sprechen ebenfalls von einem 10%igen Anteil der Keratinzellen an der gesamten Epidermis.Sie ermittelten weiterhin eine Zahl von 0,66 - 1,39 Millionen nicht kernhaltiger Keratinzellen pro cm^2 Epidermis, wobei die individuellen Unterschiede recht groß sind und auch bei ein und derselben Versuchsperson die Werte von verschiedenen Hautarealen meist nicht ganz übereinstimmen.

3. Mikroanatomie der Hornzellen

Die Hornzellen sind polygonale, meist hexagonale Gebilde, die wahrscheinlich auf Grund ihres filzigen Proteingerüstes keine spezifische Anfärbbarkeit besitzen (31). Nach KLIGMAN (40) sollen Endo- und Exoskelett der Hornzelle unterschieden werden.
Endoskelett: BRODY (8, 9, 10) entdeckte mit dem Elektronenmikroskop ein System heller, gebündelter Filamente, die in eine dunkle, amorphe Grundsubstanz eingelagert sind. Filamente und Matrix bilden das Keratinmuster. In das Endoskelett eingelagert

trifft man gelegentlich Melaningranula und Mitochondrienreste an. - Die schon erwähnte schlechte Anfärbbarkeit mit Anilinfarben kann nur durch eiweißdenaturierende Maßnahmen aufgehoben werden (40).

Exoskelett: Das Exoskelett ist eine unglaublich derbe, zwei- oder dreischichtige Zellmembran, die nur im Elektronenmikroskop sichtbar ist. Sie ist gegenüber NaOH, Säuren und Trypsin resistenter als das Endoskelett (40, 46).

STÜPEL et al. (65) erforschten den Bau der Hornzellen an Barrierehäutchen, nachdem die Membranen zunächst mit wässriger Netzmittellösung und n-NaOH behandelt worden waren. Die Phasenkontrastaufnahmen ließen die Zellgrenzen und eine zwischen ihnen ausgebreitete, als Kittsubstanz (=Interzellularbrücken) identifizierte Masse sichtbar werden. Die Einzelzelle ist gefaltet. Nach Behandlung mit Ultraschall wurden innerhalb der Hornzelle im Elektronenmikroskop Lamellen sichtbar, deren Grundsubstanz aus körnigen Elementen besteht, die von den Autoren als kugelige Moleküle oder Molekülgruppen identifiziert werden.

Zusammenhalt der Epidermiszellen

Aus der Tatsache, daß man bei Klebefilm-Abrissen eine mit jedem Abriß kleiner werdende Anzahl von Zellen entfernt, leitet man ab, daß bis zur Basis des Strat. corneum die "Kohäsionskräfte zwischen den Zellen stetig zunehmen (40). Worin diese "Kohäsionskräfte" bestehen, ist bis heute ungeklärt. Der Zusammenhalt zwischen den Zellen könnte durch Bänder, die im Mikroskop als Stacheln in Erscheinung treten, zustandekommen, durch interzelluläre Kittsubstanzen wie z.B. durch Polysaccharide oder durch physikalische Kräfte (40). Es scheint jedoch gewiß, daß an den Stellen, die im Lichtmikroskop als Stacheln imponieren, Komplexe für den Zusammenhalt der Zellen verantwortlich sind, die auch als Desmosomen bezeichnet werden. - Nebenbei bedarf eher die Frage einer Antwort, warum der Zellzusammenhang im Disjunctum immer mehr verlorengeht.

4. Zur Chemie der Hornschicht

Keratin

Es sei auf die Arbeiten von MATOLTSY und BALSAMO (45), SPIER und PASCHER (60) sowie von TREGEAR (77) hingewiesen, die sich eingehend mit dem Keratingehalt des Strat. corneum beschäftigt haben.

Hauptbestandteil der Epidermis ist ein sog. weiches Keratin im Gegensatz zum harten Keratin der Haare und Nägel, welches sich auszeichnet durch Unlöslichkeit in Wasser, organischen Lösungsmitteln und Salzlösungen; seine Widerstandsfahigkeit gegenüber Alkali und reduzierenden Substanzen ist weniger ausgeprägt.

Wasserbindungsvermögen und hygroskope Stoffe der Hornschicht

Legt man ein Stück Hornschicht in Wasser, so verdoppelt sich seine Dicke bei geringfügiger Änderung des Umfanges. Die Schwellung der Hornhaut macht sich bei badenden Personen z.B. an der Handfläche und Fußsohle bemerkbar (20). Das Strat. corn. erweist sich also als eine stark wasserbindungsfähige Schicht, die sich durch die Wasseraufnahme - wenn man der Meinung KLIGMANs (40) folgen will - praktisch selbst versiegeln kann; der Meinung dieses Autors zufolge schließen sich Schweißdrüsenöffnungen und andere kleine Spalte durch Quellung, wenn das isolierte Strat. corneum mit Wasser in Berührung kommt, so daß eine Wasserpermeation durch diese kleinen Löcher nicht mehr möglich ist.

Nach SZAKALL (70) beruht die Wasserbindungsfähigkeit der Hornschicht einerseits auf unlöslichen strukturgebundenen Bestandteilen, die, auf das Trockengewicht des Strat. corn. bezogen, 21% Wasser aufnehmen können und andererseits auf wasserlöslichen, extrahierbaren Bestandteilen, die 12 - 26% Wasser aufnehmen können. Diese Zahlen beziehen sich auf eine relative Feuchte von 95% und eine Temperatur von 22°C. Bei 100% relat. Feuchte ist die Wasseraufnahme weit über 100% (32).

BUETTNER (15) untersuchte den Einfluß verschiedener Grade relativer Feuchte auf Strat. corn. conj. und registrierte die auf das Trockengewicht bezogene Gewichtszunahme. Für das Strat. corn. conj. fand er schon bei einer r.F. von 95% eine Gewichtszunahme

von 120% und bei einer r.F. von 100% sogar eine Gewichtszunahme von 300%.

Die erwähnten hygroskopen Inhaltsstoffe sind zum großen Teil osmotisch aktiv (70). SZAKALL (70) errechnete, daß sich in 100 cm^2 Hornschicht 72 mg aktive Inhaltsstoffe befinden. Ihre Verteilung innerhalb des Strat. corn. nimmt von oben nach unten zu. Im Strat. disj. sollen 30% dieser Stoffe enthalten sein, im Strat. conj. 42% (60, 70). Nach SZAKALL (70) entspricht die Konzentration der osmotisch aktiven Inhaltsstoffe im Strat. spinosum einer nur 2%igen NaCl-Lösung. Die Konzentration, die durch maximale Wasseraufnahme im Strat. conj. und disj. erreicht werden kann, entspricht dagegen immer noch mehr als einer 12%igen NaCl-Lösung. Die Wasseraufnahme soll ihre Begrenzung nicht zuletzt durch die Größe des Zellraumes finden, wobei allerdings nicht berücksichtigt wurde, daß wahrscheinlich auch die Zellmembranen Wasser aufnehmen und sich ausdehnen, wodurch das Zellvolumen vergrößert wird.

SZAKALL (68) fand, daß die extrahierbaren, hygroskopen Stoffe im Strukturhorn beweglich sind; bei Badeversuchen erreichte er eine Verarmung an wasserlöslichen Inhaltsstoffen in den oberen Zellschichten, die ein Nachströmen von Inhaltsstoffen aus tieferen Zellagen, also aus Strat. lucidum und Strat. granulosum, zur Folge hatte.

Qualitativ liegen im Strat. disj. und Strat. conj. dieselben Inhaltsstoffe vor. Es sind beim Zellumbau entstandene wasserlösliche Substanzen, die sich hauptsachlich als freie Aminosäuren, Pyrrolidincarbonsäure, Milchsaure, Hexosen und Pentosen in gebundenem Zustand, Urocaninsäure sowie Spuren von Eiweißen und Peptiden erwiesen haben (6, 69).

Auch die Urocaninsäure mit der betrachtlichen U.V.-Absorption um 268 mμ (69) gehört zu den osmotisch aktiven wasserlöslichen Inhaltsstoffen der Hornschicht. SPIER et al. (62) stellten eine beträchtliche Zunahme ihrer Konzentration von oben nach unten in Richtung auf das Strat. granulosum fest. In Oberflachengeschabseln fanden sie etwa 0,5, in einigen Barrieren 2% UCS. Hiermit hätte die UCS eine nicht geringe Bedeutung als Komponente des U.V.-Licht abschirmenden Hornfilters, der praktisch den ganzen Körper bedeckt.

Der normale Wassergehalt des Strat. corneum in situ wird nach SZAKALL (69) nicht so sehr von innen her, sondern in erster

Linie durch den Wassergehalt der Luft aufrechterhalten. Bei einer relativen Feuchte über 60% kommt es nicht zur Austrocknung dieser Schicht, d.h. das Material bleibt weich und biegsam (4).

BLANK (4) vertritt die Ansicht, daß das Strat. corneum in gewissen Grenzen auch Wasser aus dem Schweiß und tiefer gelegenen Hautschichten bezieht. Seiner Meinung nach besteht die Möglichkeit des Vorhandenseins einer dünnen, an der Basis des Strat. corneum gelegenen Barriere, die das Wasser weitgehend daran hindert, in oberflächliche Schichten vorzudringen. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für das Verhalten der Hornschicht gegenüber Wasser sieht er in einer langsamen, gleichmäßigen Diffusionsrate durch das ganze Strat. corneum.

Lipoide

Die Bedeutung der Lipoide für den Wassertransport durch die Hornschicht scheint außerordentlich groß zu sein; sie tritt am deutlichsten bei der Veränderung der Hautwasserabgabe und -aufnahme nach Behandlung der Haut mit Lipoidlösungsmitteln in Erscheinung (s.u.). Die Lipoide nehmen ihren Ursprung aus folgenden Quellen: Lipophanerose in den Epidermiszellen, Talgdrüsensekret und Sekret der Schweißdrüsen (48). OPPENHEIM vermutete in der imprägnierenden Substanz eine cholesterinartige Verbindung oder ein Gemisch aus Lecithin und Cholesterin (50). Diese Vermutung hat sich weitgehend bestätigt. MALI (41) fand im Äther-Aceton-Extrakt isolierter epidermaler Membranen, bezogen auf ihr Trockengewicht, 1% Extraktionsstoff, wovon mehr als 90% auf Cholesterin entfielen; im Rest waren Fettsäuren nachzuweisen. HERRMANN et al. (35), die ebenfalls Ätherextrakte der Hornschicht auf ihren Gehalt an Lipoiden untersuchten, fanden, daß der in der Barrierezone gelegene Anteil der extrahierbaren Lipoide 2/3 bis 3/4 der Lipoide der gesamten Hornschicht beträgt, und daß an der Hautoberfläche die Anzahl der freien Fettsäuren größer ist als in den tieferen Schichten. - Im Strat. spinosum ist reichlich freies Cholesterin enthalten, im Strat. corn. zu gleichen Teilen freies und verestertes Cholesterin. Das Cholesterin, welches von den Schweißdrüsen und Talgdrüsen abgegeben wird, unterscheidet sich insofern von dem intrazellulären Cholesterin, als es sehr viel leichter oxydiert (48).

5. Mechanische Eigenschaften des Strat.corneum

TREGEAR (76) hat das Verhalten der Hornzellagen bei Abrissen mit Klebestreifen beobachtet und daraus auf die physikalischen Eigenschaften der Hornschicht geschlossen. Es lösen sich zunächst kleine, dicke Partikel, später manchmal kontinuierliche Membranen. Das Verhältnis der "Adhäsion", die die Zellränder aneinanderbindet, zur "Adhäsion" der Flächenlagen nimmt von außen nach innen zu. Ist die Haut feucht, so ist es leichter, zusammenhängende Schichten zu entfernen; d.h. in Gegenwart von Wasser wird das Verhältnis der Adhäsionskräfte heraufgesetzt. TREGEAR stellt die These auf, daß durch die Einwirkung des Wassers die "Adhäsionskräfte" zwischen den Flächen der Zellen kleiner werden und evtl. ganz verschwinden. Eine naheliegendere Begründung für die Tatsache, daß man bei feuchter Haut besser zusammenhängende Schichten der Hornschicht gewinnen kann, ist die Erfahrung, daß die Dehnbarkeit und Reißfestigkeit des Strat.corn. mit steigender Feuchtigkeit zunimmt.

Die Zugfestigkeit des Strat.corn.ist variabel. Bei Raumtemperatur und 65% relat. Feuchte ist die Dehnbarkeit der Hornschicht nicht sehr groß; die Membran bricht, wenn die Dehnung 5% überschreitet. Nach Wasseraufnahme jedoch kann die Hornmembran oft auf das Doppelte ihrer Originallänge und mehr gedehnt werden ohne zu reißen (40). SZAKALL macht auf die Unterschiede der Dehnbarkeit von Strat. lucidum und Strat. disjunctum aufmerksam; die Dehnbarkeit des Strat. lucidum wird mit 75%, die des Strat. disj. mit nur 30% und weniger angegeben. Als Ursache der hohen Dehnbarkeit des Strat. lucidum nennt SZAKALL den hohen Prozentsatz an Wasser in dieser Schicht, der durch die dort nachgewiesene starke Anhäufung von hygroskopen Stoffen bedingt ist (69).

Im Gegensatz zur Dehnbarkeit ist die Elastizität der Hornschicht vergleichsweise gering. Wenn die Membran gestreckt ist, zeigt sie nur eine geringe Tendenz, wieder ihre Ausgangslänge anzunehmen (40).

6. Hautwasserabgabe

Man nimmt an, daß die Bewegung von Wasser und Wasserdampf durch die intakte Haut auf dreierlei Art stattfindet: Sekretion durch die Schweißdrüsen, Absorption und Desorption im Bereich der Hornschicht und Diffusion durch die Hornschicht hindurch (15).

a. Die insensible Wasserabgabe durch die intakte Haut

Die ständige, unmerkliche Wasserdampfabgabe der Haut, einhergehend mit Gewichtsverlust, wird als Perspiratio insensibilis der Haut bezeichnet. Inwieweit an diesem Prozeß der Perspiratio insensibilis außer der in erster Linie beteiligten Diffusion auch eine aktive Sekretion durch die Schweißdrüsen teilnimmt, ist noch eine umstrittene Frage (1, 34, 41, 58, 78). Nach einer Arbeit von ANGELE et al. (1), in der man die Hautwasserabgabe an verschiedenen Körperstellen vor und nach der Unterdrückung der Schweißdrüsentätigkeit durch Agaricin bestimmte, scheint die passive insensible Hautwasserabgabe in den verschiedenen Körperregionen annähernd gleich zu sein; die dennoch starken Unterschiede der Hautwasserabgabe, wie man sie an verschiedenen Körperstellen beobachtet, scheinen durch verschieden starke glanduläre Beteiligung zustande zu kommen.

Um die Hautwasserabgabe zu bestimmen, wurden verschiedene Methoden entwickelt. In vivo wurden Ganzkörperuntersuchungen angestellt, wobei man die Orte größter Schweißproduktion ausschloß (7, 73, 74), sowie fortlaufende Messungen an kleinen Hautarealen durchgeführt (14, 15, 16). In vitro ließ sich die Durchlässigkeit der Haut für Wasser bzw. Wasserdampf in Diffusionskammern an autoptisch oder bioptisch gewonnener Haut bestimmen (15, 41, 49). Für die Versuche in vivo und in vitro sind bilanzmäßig arbeitende Gewichtsdifferenzmethoden am gebräuchlichsten, wobei entweder die Versuchsperson der Gewichtsbestimmung unterzogen wird oder aber das sie umgebende Milieu (7, 14, 34, 41). Weitere angewandte Methoden sind die Salzkristallmethode (3, 75) und die Isotopenmethode (23, 24, 25, 54); auch auf dem Wege über die Absorption von Infrarotstrahlen kann die Hautwasserabgabe ermittelt werden (1, 16, 30).

Aus der Tatsache, daß die Werte für tote und lebende Haut vielfach übereinstimmen, kann man schließen, daß der Wasserverlust für tote und lebende Haut derselbe ist (40). Eine Übersicht über die Größe der Hautwasserabgabe, wie sie von verschiedenen Autoren gefunden wurde, gibt Tab. 2.

BERENSON und BURCH (1a)	1
BLANK (4)	0,4 - 0,8
BUETTNER (11)	1,3
BUETTNER (14)	1,1 ± 0,7
BUNDESMANN (16)	1,24
BURCH et al. (17)	0,46 - 1,76
HEERD und OHARA (34)	0,9 ± 0,3
KERSLAKE (39)	1,02
MALI (41)	0,5 - 0,6
MATOLTSY et al. (47)	0,2
PIRLET (55)	0,9
ONKEN und MOYER (49)	0,3
ROMITI und SZAKALL (56)	0,71
SPIER et al. (62)	0,4 - 0,8
STÜPEL und SZAKALL (65)	1,65
THAUER und ZÖLLNER (73)	2,22
WEBB et al. (79)	0,6
WHITEHOUSE et al. (82)	1,2 - 1,7

Tab. 2. Hautwasserabgabe in $mg/cm^2.h$, wie sie mit verschiedenen Methoden an lebender und toter Haut gefunden wurde. (Bei den Versuchen stimmten rel. Feuchte und Temp. häufig nicht überein.)

Der Einfluß atmosphärischer Zustände auf die Hautwasserabgabe

Temperatur

Bei gleichbleibendem Wasserdampfdruck der Umgebung steigt im thermoindifferenten Bereich die Hautwasserabgabe mit steigender Temperatur (Hauttemp., Körpertemp.) (1a, 4, 11 , 17, 41, 55, 78). Ursache dafür soll der Anstieg des Sättigungsdampfdruckes der Haut sein (78). Wird der thermoindifferente Bereich überschritten, muß die Schweißdrüsensekretion, die normalerweise ab 35° C Hauttemperatur erheblich zunimmt (85), z.B. durch Gabe von Atropin ausgeschaltet werden. Auch dann noch steigt die insensible Hautwasserabgabe bei weiterer Temperaturerhöhung (79).

Wasserdampfdruck - relative Feuchte/Temperatur

Im thermoindifferenten Temperaturbereich erfährt die Hautwasserabgabe mit steigendem Wasserdampfdruck in der Umgebungsluft bei konstanter mittlerer Hauttemp. eine Reduktion (74). Nach BUETTNER (12) sind die Beziehungen zwischen Wasserdampfdruck und Wasserabgabe fast linear. Über 21 Torr tritt Wasser in den Körper ein. Nach neueren Angaben BUETTNERs errechnet man jedoch höhere Werte für den

hierfür erforderlichen Dampfdruck: Zwischen 85 und 90% relat. Feuchte der Umgebungsluft und bei 35° C, entsprechend einem Dampfdruck von 36 - 42 Torr, hört die Hautwasserabgabe auf (sog. kritische Feuchte), bei 100% relat. Feuchte etwa wird Wasser aus der Umgebung aufgenommen. BERENSON und BURCH (1a) geben für diesen Umschlagspunkt ähnlich wie BUETTNER eine relat. Feuchte von ca. 90% bei 39° C an, was einem Dampfdruck von 47 Torr entspricht.

Entscheidender als der absolute Dampfdruck der umgebenden Luft ist für die Wasserabgabe die Dampfdruckdifferenz zwischen äußerer Umgebung und Körperflüssigkeiten bzw. der Dampfdruckgradient (15, 53, 78), der sich aus dem Dampfdruck der umgebenden Luft und dem geschätzten Dampfdruck der Haut errechnet, wobei man z.T. annimmt, daß der Hautdampfdruck gleich dem Dampfdruck des Wassers bei Hauttemperatur ist. Die Hautwasserabgabe ist eine Potenzfunktion der Differenz zwischen Sättigungsdruck bei Hauttemperatur und Wasserdampfdruck der umgebenden Luft (7, 38, 41, 53, 78, 85). Auch TRONNIER (78) bestätigt, daß bei gleicher Temperatur die Wasserabgabe direkt proportional der Wasserdampfdruckdifferenz zwischen Haut und Luft ist. - Interessant in diesem Zusammenhang sind vielleicht seine Angaben über den mittleren prozentualen Wassergahalt der einzelnen Regionen: Der mittlere Wassergehalt des Strat. corn. wird mit 2 g% angegeben, der maximale Wassergehalt der Luft mit 4 g%; der Wassergehalt des Strat: lucidum ("Barriere") ist sehr variabel, er liegt zwischen 10 und 47%; das Strat. spinosum enthält im Mittel wie der Körper 72% Wasser. Cutis und insbesondere Subcutis haben wegen ihres großen Fettgehaltes einen Wassergehalt von nur 35 %.

KAUFMANN et al. (38) schreiben zu diesem Problem außerdem: "Die sich aus der Potenzfunktion ergebende Abnahme der Wasserdurchgangszahl der Haut (g/cm^2.Std..Torr) und die sich daraus ergebende relative Verkleinerung der wirksamen Dampfdruckdifferenz Haut - Luft mit sinkendem Wasserdampfdruck der Atmosphäre hat zur Folge, daß die Wasser- und damit Wärmeabgabe durch die Haut im thermoindifferenten Bereich mit abnehmender Feuchtigkeit der umgebenden Luft relativ vermindert wird." Die Versuche wurden bei einer Lufttemperatur von 25 - 29° C durchgeführt.

Abschließend seien noch die Versuche BUETTNERs (15) genannt, die an menschlicher Haut in vivo und in vitro an isoliertem Strat. corneum gemacht wurden. Die von BUETTNER angeführten Werte (s.

Tab. 3) sind bei bestimmten Dampfdruckdifferenzen gemessen worden und auf die Dampfdruckdifferenz von 1 Torr umgerechnet. Sie entsprechen der Wasserdurchgangszahl bei KAUFMANN et al. (s.o.). Die Umrechnung ist jedoch nicht gerechtfertigt, weil die Wasserdurchgangszahl anscheinend wiederum eine Funktion des Wasserdampfdruckes ist. Der Diffusionswiderstand des Strat. corn. scheint im feuchten Milieu folglich kleiner zu werden.

Rel. Feuchte der Umgebung	in vivo $mg/cm^2.h.Torr$	in vitro $mg/cm^2.h.Torr$
hoch	0,16	0,29
niedrig	0,04	0,04

Tab. 3. Insensible Wasserabgabe durch die Haut und das isolierte Strat. corn. conj. nach BUETTNER (15).

Einfluß der Dicke der Epidermis auf die Hautwasserabgabe

Die Hautwasserabgabe von Personen mit dünner Epidermis ist nach TRONNIER (78) größer als von solchen mit dicker Epidermis; dafür macht der Autor verantwortlich, daß das Gefälle des Wassergehaltes innerhalb der Haut, der Wasserdampfdruck an der Hautoberfläche und die Oberflächentemperatur bei dicker Epidermis niedriger sind als bei dünner.

MALI, der Eigenschaften epidermaler Membranen untersuchte, gibt an, daß die Permeabilität der Barriere-Zone für Wasser bei Luftfeuchtigkeit unter 70% umgekehrt proportional der Dicke der Membran ist (41). Auf Grund der viel höheren Hautwasserabgabe der Fußsohlenepidermis (3 $mg/cm^2.h$ bei einer Dampfdruckdifferenz von 58,5 g/cm^2) im Gegensatz zu der des Trunkus (0,6 $mg/cm^2.h$ bei derselben Dampfdruckdifferenz) kam er zu der Überzeugung, daß in diesem Fall die Schweißdrüsenausführungsgänge eine wichtige Rolle spielen, von denen sich pro 1 mm^2 an der Fußsohle 3,5 und am Trunkus nur 0,5 nachweisen lassen. Nach der Anschauung dieses Autors permeiert der Wasserdampf die Epidermis der Fußsohlen fast ausschließlich durch die Schweißdrüsenausführungsgänge. Er sieht keinen Grund, die Unterschiede der Permeationszahlen für die Epidermis der Fußsohle und des Trunkus auf Unterschiede der Keratinmembranen zu beziehen. MALIs Versuche sind in vitro gemacht worden. Die Ergebnisse von BLANK (5) werden später erwähnt.

Perspiratio insensibilis durch den pilosebukösen Apparat und die Schweißdrüsenausführungsgänge

Wie bereits oben erwähnt, räumt MALI (41), der seine Untersuchungen in vitro an isolierten epidermalen Membranen durchführte, der Permeation des Wasserdampfes auf dem Wege über die Schweißdrüsenausführungsgänge - zumindest an der Epidermis der Fußsohlen - eine größere Bedeutung ein als der transepidermalen Diffusion. Seiner Meinung nach liegt kein Grund vor, die Unterschiede, die sich in den Permeationszahlen von Fußsohle und übriger Haut zeigten, Unterschieden in den Keratinmembranen zuzuschreiben. MALI fand auch, daß die Schweißdrüsenausführungsgänge im Gegensatz zu den Haarfollikeln geöffnet bleiben, und daß damit die Bedeutung der Haarfollikel für den Wassertransport gering sein dürfte. - Betrachtet man die Epidermis des Trunkus allein, so nimmt von beiden Penetrationswegen, dem transepidermalen und dem über den pilosebukösen Apparat, der transepidermale immer den größeren Raum ein, allein deswegen, weil die epidermalen Zellen die größere Fläche einnehmen. Im Prinzip ist der pilosebuköse Apparat permeabler als die übrige Epidermis, was wahrscheinlich auf die größere Permeabilität der Zellen dieser Strukturen und dem Fehlen einer Barriere in diesem Gebiet zurückzuführen ist (43).

Damit nicht übereinstimmend, fand TREGEAR (76) im Tierversuch, daß die Haarfollikel nicht permeabler sind als es die Epidermis ist.

b. Hautwasserabgabe in das Badewasser

Im Badewasser findet nicht nur ein einseitiger Transport des Wassers in den Körper statt, sondern es erfolgt auch eine Abgabe von Wasser an das umgebende Medium (72). Bei den hier angeführten Arbeiten handelt es sich nicht um Angaben des Nettotransportes (Bilanz), sondern um die reine Wasserabgabe in nur die eine Richtung. SPITTA (63) behauptet, daß im Badewasser von einer Perspiratio im Sinne einer Verdunstung nicht die Rede sein könne, da die umgebende Atmosphäre gesättigt sei, und er hält jede Hautwasserabgabe in das Badewasser für eine reine Schweißbildung. SPITTA untersuchte die Schweißabgabe in das Badewasser bei verschiedenen Badetemperaturen. Nach seinen Ermittlungen beträgt die Schweißmenge, die er über die Cl-Ionen-Bestimmung im Badewasser berech-

nete, bei indifferenten Badewassertemperaturen ca. 2 mg/cm^2.h. DREXEL und DIRNAGL (26) erscheint diese Angabe zu hoch, weil möglicherweise die schon in der Hautoberfläche deponierten Cl-Ionen ausgeschwemmt werden, was zur Berechnung eines zu hohen Wertes der Schweißabgabe in das Badewasserführen muß. Sie selbst beschritten den Weg der Tritiummarkierung, um über den Transport von Körperwasser in das Badewasser eine Aussage machen zu können. Nach ihren vorläufigen Untersuchungen - hauptsächlich an Tieren - hat es den Anschein, daß etwa die gleiche Menge Wasser aus dem Organismus in das Badewasser übertritt wie aus dem Badewasser von ihm aufgenommen wird; die Werte liegen um 1 mg/cm^2.h.

c. Hautwasserabgabe bei veränderter Hautoberfläche

Chemische, physikalische, mechanische und andere Einflüsse kann man auf die lebende oder tote Haut einwirken lassen und daraufhin ihr Verhalten in Bezug auf die Hautwasserabgabe studieren, um daraus nicht zuletzt auf ihre Struktur und ihren chemischen Aufbau zu schließen:

1.) Abdecken mit verschiedenen Fettcremen

Nach Auftragen von Vaseline z.B., einer stark fettenden Creme, fand man eine erhebliche Abnahme der Hautwasserabgabe (16, 78). Die Folge davon ist eine Quellung der abgedichteten Hautpartien und eine Zunahme des Feuchtigkeitsgehaltes des Strat. corneum auf 30 bis 40% (78).

2.) Wasserlösliche Substanzen

Nach Behandlung mit Seifenwasser konnte man bei Versuchen in vivo eine Erhöhung der Hautwasserabgabe feststellen (16). Die Steigerung der Hautwasseragbabe konnte in Versuchen an toter Haut nach Zusatz von Seifen zum Wasser der Diffusionskammer derart gesteigert werden, daß BETTLEY (2) von einem kompletten Verlust der funktionellen Wasserbarriere sprach.

3.) Lipoidlösliche Substanzen

Fast sämtliche lipoidlöslichen Mittel, ob man sie in vitro oder in vivo auf die Haut einwirken läßt, haben einen Anstieg der

Hautwasserabgabe zur Folge.

BUNDESMANN fand einen stärkeren Effekt von Petroläther als von Alkohol (16). Die Untersuchungen von BERENSON und BURCH (1a) an toter Haut ergaben einen Anstieg der Hautwasserabgabe in der Reihenfolge der im folgenden angeführten Applikationsmittel: Aceton - Aceton-Äthyläther-Gemisch (50 : 50) - Äthylalkohol und anschließend Äther - Kochen in destilliertem Wasser - kochen in 95%igem Alkohol. Mit der zuletzt angeführten Methode wurde z.B. eine Erhöhung der Hautwasserabgabe um den 25-fachen Betrag des Normalwertes erreicht. Auch die Versuche von ONKEN und MOYER (49) sind in vitro an Leichenhaut durchgeführt worden. Die Autoren konnten zeigen, daß die Hautwasserabgabe nach 8- bis 24-stündiger Elution mit Äther um das 4- bis 9-fache zunimmt und nach der kombinierten Extraktion mit Aceton und Hexan sogar um das 75-fache. Es war möglich, die Extrakte wieder auf die eluierte Haut aufzutragen mit dem Ergebnis, daß die vorher fast völlig aufgehobene Barrierefunktion praktisch völlig wiederhergestellt wurde. Auf Grund dieser Ergebnisse machten ONKEN und MOYER wie auch BERENSON und BURCH die Lipoide für die Barrierefunktion verantwortlich. BERENSON und BURCH entwickelten die Modellvorstellung, daß das Keratin und andere gitterähnliche Strukturen eine Matrix formen, welche Lipoid- und Lipoproteidkomplexe zusammenhält (1a). - Im Gegensatz zu diesen Autoren fanden ROMITI und SZAKALL (56) eine geringe Abnahme der Hautwasserabgabe nach Behandlung mit Äther, was sie damit zu erklären suchten, daß die durch die Extraktion entstandenen Lipoidlücken erst mit Wasser aufgefüllt werden müßten.

MALI (41), der isolierte epidermale Membranen in vitro auf ihre Durchlässigkeit für Wasserdampf untersuchte, fand, daß sich die Permeabilität nach Aceton- kaum, nach Ätherbehandlung jedoch ziemlich auffallend ändert. Da morphologisch keine Veränderungen festgestellt werden konnten, mußte man die Permeabilitätsbehinderung auf die Extraktstoffe zurückführen.

4.) Verletzungen bzw. Abriß der Hornschicht

WINSOR und BURCH (83) konnten zeigen, daß durch Entfernung des Strat. corneum mit Sandpapier die verletzte Haut soviel Wasser verliert, als wenn man sie ganz von der Epidermis befreit hätte. Nach Abriß der Hornschicht steigt nach Angaben von MATOLTSY et

al. (47) die Hautwasserabgabe von 0,2 auf 8,6 - 11,5 mg/cm^2.h; sie nimmt also ungefähr um den 50-fachen Betrag zu. BUETTNER (15) bestätigt diesen Befund. Der Normalstand der Hautwasserabgabe wurde nach 3 Tagen wieder erreicht (47). BLANKs (4) Versuche in vitro an autoptisch gewonnenen Hautstücken ohne subkutanes Fettgewebe ergaben bei Hauttemperatur und einer relativen Feuchte von 40 - 50% nach einem Eingriff, bei dem die gesamte Epidermis entfernt wurde, einen Anstieg der Hautwasserabgabe von 0,4 - 0,8 auf 18 mg/cm^2.h, (bei 23^o C einen Anstieg von 0,1 - 0,2 auf 10 - 15 mg/cm^2.h), also etwa um den gleichen Betrag, den die Hautwasserabgabe zunimmt, wenn man nur die Hornschicht entfernt (s. auch 65). - In einer späteren Veröffentlichung zeigt BLANK (5) den Einfluß von Abrissen auf die Wasserabgabe der Abdominalhaut; während der ersten Abrisse bleibt sie konstant, steigt dann steil an und erreicht ihr Maximum um 8 mg/cm^2.h beim 16. Abriß. Daraus schließt BLANK auf eine dünne Membran am Grunde des Strat. corn., die maßgeblich den Wasserstrom aus dem Körper hemmt. -

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Permeation von Wasser durch die Haut durch Abwesenheit der Barriere oder durch solche mechanischen Maßnahmen heraufgesetzt wird, die die Kontinuität der Barriere stören (43).

Zusatz:

Regeneration der Wasserbarriere

Die Regenerationszeit der Wasserbarriere ist von MATOLTSY et al. (47) an Hand der sich ändernden Hautwasserabgabe bestimmt worden. Direkt nach dem Abriß ist die Hautwasserabgabe sehr hoch, um nach drei Tagen wieder ihren Normalstand um 0,2 mg/cm^2.h zu erreichen. Der Autor stellt sich den Regenerationsprozeß so vor, daß zunächst sofort nach erfolgtem Abriß eine zeitweilige Barriere durch Umwandlung von Granulosazellen in parakeratotische Zellen gebildet wird, wodurch es bereits zu einer Verminderung des Wasserverlustes kommt. Diese zeitweilige Barriere besteht so lange, bis die regenerierende Epidermis in der Lage ist, normal keratinisierte Zellen zu bilden. Es dauert ungefähr eine Woche, bis histologisch-anatomisch die normale Hornschicht wiederhergestellt ist; der Nachweis gelang auch mit Hilfe bioptisch gewonnenen Materials aus der Haut zu verschiedenen Zeiten nach erfolgtem Abriß. - MALKINSON (42) behauptet, daß die Regeneration der

Barriere erst 25 Stunden nach dem Abriß beginnt. Er fand die komplette Wiederherstellung der Barrierefunktion nach 72, im frühesten Fall nach 48 Stunden. Der Autor arbeitete mit ^{14}C - Testosteron.

7. Hautwasseraufnahme

FLURY (29) bemerkt, daß ein wesentlicher Unterschied der Haut gegenüber anderen der Resorption fähigen Organen wie z.B. Darm und Lunge bestehe, was ihr Verhalten zum Wasser betrifft; die Haut sei unter normalen Umständen zur Wasserresorption wahrscheinlich nicht befähigt. Diese Meinung wird heute von einer Reihe von Autoren nicht mehr bestätigt, auch wenn die quantitativen Unterschiede der von Schleimhäuten und normaler Epidermis resorbierbaren Wassermengen sehr groß sind (26, 54).

a. Wasseraustausch durch die intakte, wasserbedeckte Haut

Zur Bestimmung der Hautwasseraufnahme stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, die an der ganzen Versuchsperson (63, 82) oder an ausgewählten Hautarealen ausgeführt werden (13, 14, 52): Die Wassergewichtsdifferenzbestimmung (12, 52, 70), Wägung der Versuchsperson vor und nach dem Bade (82), Wägung der Versuchsperson und Berechnung (63) sowie die Tritierung des Badewassers mit anschließender Feststellung des Tritiumgehaltes in Blut und Urin oder im gesamten Körperwasser (26, 54, 72). Einige mit Hilfe dieser verschiedenen Methoden gewonnenen Durchtrittszahlen sind in Tab. 4 zusammengestellt.

Die dem Wasser ausgesetzte Haut nimmt Wasser auf, jedoch gehen die Meinungen dahingehend auseinander, inwiefern es sich bei diesem Prozeß um eine Penetration in den Organismus handelt oder um eine vorübergehende Wassereinlagerung (Imbibition) in die oberen Hornschichten.

SPITTA (63), der wohl als einer der ersten eingehende Untersuchungen über die Wasseraufnahme der Haut angestellt hat, lehnt die Penetration durch die Haut wegen der Unbenetzbarkeit der Haut vollkommen ab. Seine Ergebnisse beruhen auf der Gewichtsdifferenzbestimmung der Versuchsperson vor und nach dem Bade, der Messung der Hautwasserabgabe in Form von Schweiß sowie die Einbeziehung der Gewichtsverluste während der Versuchsdauer in Form von CO_2

Autor	Hautwasseraufnahme ($\mu l/cm^2.h$)
BUETTNER (12)	5,0
BUETTNER (15)	0,4 (verbesserte Methodik, Ausschluß der Spreitung)
DREXEL et al. (26)	1,0
ERLHÖFER (27)	4 - 5
PINSON (54)	1 - 2
ROMITI et al. (56)	4,7 - 6
SPITTA (63)	0,57 - 4,80 (temperaturabhängig, z.B. bei 36,5° C 1,51 $\mu l/cm^2.h$)
SZCESNIAK et al. (72)	4 - 5 (Versuche an Ratten)
WHITEHOUSE et al. (82)	3

Tab. 4. Durch verschiedene Methoden gewonnene Werte für die Hautwasseraufnahme.

und H_2O in die Berechnung. SPITTA anerkennt lediglich die sehr rasch erfolgende und dann einen stationären Zustand erreichende Imbibition oder Quellung der Haut. Die Wasseraufnahme in die Haut sei vor allem abhängig von der Temperatur des Badewassers; im Bereich von 35,5 - 38° C ändert sich die Wasseraufnahme nur gering, sie beträgt etwa 1,51 $mg/cm^2.h$. Liegen die Temperaturen jedoch darunter, fällt die Wasseraufnahme stark ab; bei höheren Badewassertemperaturen steigt sie sehr deutlich an - bei 39,5° C beträgt sie ca. 4,8 $mg/cm^2.h$.

Auch PEISS et al. (52) behaupten, daß die Wasseraufnahme in erster Linie eine Hydratation der Hornschicht sei, die jedoch dann bald einen stationären Zustand erreiche, der dann der eigentlichen transepidermalen Wasseraufnahme entspreche. Die Menge des zunächst aufgenommenen Wassers in die Hornschicht steige mit dem Verhornungsgrad der Haut. Nach der Meinung von PEISS et al. werden 70 - 80% des Hydratationswassers temporär eingelagert und nur 20 - 30% bleiben im Körper; diese 20 - 30% könnten eine physiko-chemische Bindung eingehen, in tiefere Schichten eindringen und letztlich auch in das vaskuläre und lymphatische System einströmen.

BUETTNER (14), der Messungen am menschlichen Fuß machte, glaubt im Gegensatz dazu, daß der Anteil der Imbibition relativ gering ist; übereinstimmend mit SPITTA findet er, daß die Wasseraufnahme mit der Hauttemperatur ansteigt und führt dieses Phänomen auf die Erniedrigung des Hautwiderstandes mit ansteigender Haut-

temperatur zurück.

BUETTNER (15) sagt, daß die Speicherung von Wasser in der Hornschicht die tatsächliche Aufnahme von Wasser in den Organismus maskieren könne. Die Speicherungskapazität der Haut sei nach einer gewissen Zeit (Versuche an Fuß und Unterarm) erreicht. BUETTNER fand bei seinen Versuchen keine signifikante Änderung des Flüssigkeitsstromes in die Haut mit der Zeit; das würde bedeuten, daß die Imbibition der Hornschicht im Vergleich zum gesamten Transfer relativ gering ist. Hauptsächlich SZAKALL (70) und BUETTNER (15) haben den hohen Gehalt der Hornschicht an hygroskopen Stoffen für die hohe initiale Wasseraufnahme verantwortlich gemacht (s.o.).

Leider läßt sich die Einlagerung von Tritium-markiertem Wasser in die Haut wegen des hohen Selbstabsorptionsfaktors der weichen ß-Strahlung nur schwer, d.h. nicht ohne Entnahme der Haut feststellen. Von dem die Haut in beiden Richtungen passierenden Wasser ist nach einer Stunde von der Haut selbst das 3- bis 5-fache, das sind 2 - 4 mg/cm^2, aufgenommen (26). Wenn sich die Bäder über längere Zeit erstrecken, so hat das eine laufende Abnahme der in den Körper eindringenden Wassermengen zur Folge (26, 70, 82). Der Vorteil des Arbeitens mit radioaktivem Wasser liegt hier darin, daß man mit Hilfe dieser Methode genau erfassen kann, welcher Teil des Wassers in den Körper gelangt und welcher Teil durch Imbibition in den oberen Hornhautschichten verbleibt (24).

Wasseraufnahme der Haut aus verschiedenen osmotisch aktiven Lösungen

BUETTNER (12) behauptet, daß die Diffusion des Wassers aus der Haut oder in diese hinein und durch sie hindurch sehr stark vom osmotischen Druck der die Hautoberfläche bedeckenden Lösung, weniger dagegen von der Art der in Lösung befindlichen Substanz abhängig sei. Steigert man z.B. die Konzentration einer NaCl-Lösung, so dringt zunächst von ihr aus Wasser in die Hornschicht ein bis man eine Konzentration von 5,5% NaCl erreicht hat; steigert man die Konzentration weiter, so kehren sich die Verhältnisse um. BUETTNER fand z.B. bei einer 18%igen NaCl-Lösung - mittels Gewichtsdifferenzbestimmung - eine Hautwasserabgabe von ca. 15 mg/cm^2.h. BUETTNER (15) bestätigt später diese Versuchsergebnisse und versucht, die Beobachtung, daß die Wasserabgabe

der Haut entgegen einem Konzentrationsgefalle, das bis auf den 4-fachen Betrag des im Körper herrschenden osmotischen Druckes gesteigert sein kann, auf eine aktiv tätige "Pumpe" zurückzuführen.

SZAKALL (70) erreichte in keinem seiner Versuche die Null-Linie, bei der sich die Bilanz des Diffusionsvorganges umkehrt, also Wasser aus dem Körper in die Lösung permeiert. Er registrierte bei Versuchen mit Salzlösungen lediglich einen geringen Rückgang der Wasseraufnahme in die Haut (von 3,2 mg/cm^2.h, wenn reines Wasser verwendet wird, auf 2,3 mg/cm^2.h bei 6%iger NaCl-Lösung). SZAKALL konnte bis zu Konzentrationen von 18% Kochsalz im Wasser keine Aufnahme von Wasser in die Haut feststellen. Den Gesetzen der Osmose auf den ersten Blick entsprechende Ergebnisse erhält man erst dann, wenn die Barriere entfernt ist. In diesem Fall ist die Isotonie, der Diffusionsstillstand, bereits bei einer 2%igen NaCl-Lösung erreicht, und bei weiterer Steigerung der Konzentration der Lösung nimmt der Ausstrom des Wassers rapide zu. Für das von ihm festgestellte Verhalten von Wasser und Salzlösungen in Bezug auf ihre Permeationsfähigkeit gegenüber der Haut nimmt SZAKALL reine Diffusionsvorgänge an, welche sich aus dem Konzentrationsunterschied zwischen den jeweils im Versuch verwendeten Lösungen und dem der osmotisch aktiven Inhaltsstoffe der Haut (s.o.) ergeben. Daraus wäre zu schließen, daß die Konzentration der aktiven Inhaltsstoffe der Haut auf jeden Fall größer sein muß als die der geprüften Lösungen. Bei der Erreichung der maximalen Wasseraufnahme durch das Strat. corneum spielt außer der Kapazität des Zellraumes auch die hier erzielbare Konzentration eine Rolle; durch Erreichung des Gleichgewichtszustandes wird der Diffusion ein Ende gesetzt. Isotonie wird jedoch praktisch nie erreicht, da die Anfangskonzentration im Zellraum zu hoch ist.

KLIGMAN (40) behauptet, daß die Hornschicht wegen ihrer geringen Durchlässigkeit für Wasser nicht die Eigenschaften einer semipermeablen Membran besitzt. Dies zeigte er anschaulich an Hand eines Versuches, bei dem ein Glasgefäß mit einem Stück der Hornmembran verschlossen wurde, nachdem man es mit einer 50%-igen Rohrzuckerlösung gefüllt hatte. Eingetaucht in Wasser, stieg der Spiegel der Rohrzuckerlösung auch nicht nach einer längeren Zeitspanne.

b. Hautwasseraufnahme bei veränderter Hautoberfläche

1.) Fette

Nach Einfettung der Haut geht die Wasseraufnahme zurück (71).

2.) Entfettung durch Lipoidlösungsmittel

Ganz allgemein wurde nach Entfettung der Haut eine erhöhte Wasseraufnahme festgestellt (71). Nach Entfettung der Hornschicht mit Äther z.B. stieg die Wasseraufnahme um fast das Doppelte, was SZAKALL (67) als eindeutigen Beweis für die Beteiligung der Lipoide an der Barrierefunktion der Haut ansieht. Die Behandlung der Haut mit einem Alkohol-Äther-Gemisch hatte eine Erhöhung der Wasseraufnahme um 158% zur Folge (56). Nach SZAKALL (71) scheinen Aceton und Äther die Barrierefunktion in größtem Maße aufzuheben. Die verschiedenen Lösungsmittel werden in der Reihenfolge ihrer Wirksamkeit angeführt: Aceton - Äther - Petroläther- Benzol - Essigester - Alkohol. SZAKALL führt die besondere Wirsamkeit des Acetons auf seine fettlösende und wasserentziehende Eigenschaft zurück. Die Barrierefunktion der Lipoide liegt darin, daß sie eine weitgehende Quellung des Keratins verhindern und somit der Durchlassigkeit der Barriere-Zone eine Grenze setzen.

3.) Netzmittellösungen

Die Permeation von Wasser durch die Haut wird durch Zusatz von Natriumlaurylsulfat zum Badewasser erhöht (67). Die Wirkungen entfettender Maßnahmen und die der Netzmittel können gekoppelt werden (70).

4.) Abrisse

SZAKALL (67) fand, daß die Hautwasseraufnahme nach Entfernung der Barriere mittels der Abrißmethode mindestens um das Doppelte zunimmt: Steigerung der Initialbeträge von 4,5 auf 8,1 $mg/cm^2.h$, Steigerung der Endbeträge von 3,7 auf 6,8 $mg/cm^2.h$. Bei der Entfernung des Strat. disjunctum allein ist eine Veränderung lediglich dahingehend zu beobachten, daß die Initialbeträge der Wasseraufnahme gegenüber den Initialbeträgen bei nor-

maler Hautoberfläche von 4,5 auf 3,7 mg/cm^2.h herabgesetzt werden; die Endbeträge unterscheiden sich kaum voneinander (3,72 bei intakter Haut, 3,3 mg/cm^2.h bei Haut ohne Disj.), was dafür spricht, daß das Strat. disjunctum lediglich als Wasserreservoir dient, und nicht als Permeationshindernis. MALKINSON behauptet, daß bei der Steigerung der Hautpermeabilität die durch die Abrißprozedur selbst induzierte Vasodilatation mit von ursächlicher Bedeutung sei (43).

Vergleichsweise seien die von MARZULLI (44) gemachten Penetrationsversuche mit ^{32}P-markierten organischen flüssigen Verbindungen angeführt. Der Autor gelangt zu dem Schluß, daß das Strat. corn. conj. einer Penetration den größten Widerstand entgegensetzt. Nach Abriß dieser Schicht war die Permeabilität für die von ihm untersuchten Substanzen um den dreifachen Betrag gestiegen. Trotzdem verbleibt noch eine große Resistenz gegenüber der applizierten Substanz, was nach MARZULLI dadurch seine Erklärung finden kann, daß entweder die untersten Anteile des Strat. corn. conj. durch Abriß nicht entfernt werden oder daß das Strat. granulosum selbst eine gewisse Penetrationsresistenz besitzt.

c. Aufnahme von Wasserdampf aus der Luft

Wasseraufnahme aus der Luft ist nur unter bestimmten Bedingungen möglich; es müssen letzlich definierte Höhen eines Dampfdruckgefälles von außen nach innen erreicht sein.

Dampfdruck - relat. Feuchte/Temperatur

TRONNIER (78) fordert für die Umkehrung des Diffusionsvorganges, daß der Dampfdruck der Umgebung größer als der der Hautoberfläche sein muß. Übersteigt die relative Feuchte einen Wert von etwa 90% bei einer Temperatur von 35 - 39° C, was einem Dampfdruck von ca. 42 mm Hg entspricht, dann findet eine Wasseraufnahme statt (1a, 14, 15, 20, 54). Auch De Long konstatierte eine mit dem Wasserdampfdruck ansteigende Absorption (21, 22). Er stellte eingehende Resorptionsversuche mit Tritium-markiertem Wasserdampf an, wobei die erfolgte Absorption aus dem Gesamtkörperwasser, aus Blut- bzw. Urinproben errechnet wurde. De Long

fand eine Wasseraufnahme aus gesättigter Atmosphäre, die bei der Exposition des Unterarmes 0,52 ± 0,1 mg/cm^2.h, bei einer Ganzkörperexposition des Menschen 1,08 mg/cm^2.h betrug (22). Im Vergleich dazu zeigte sich bei einem Resorptionsversuch an der Abdominalhaut der Ratte unter den gleichen Versuchsbedingungen eine Wasseraufnahme von 0,34, an der Maus von 1,2 mg/cm^2.h.

PINSON (54) führte Versuche mit tritiertem gesättigtem Wasserdampf aus; er kommt zu dem Schluß, daß die Höhe der HTO-Passage nach innen der HHO-Passage nach außen, der Perspiratio insensibilis, entspricht. (Erwärmung der dem Wasserdampf ausgesetzten Haut führt zu einem raschen Anstieg der HTO-Aufnahme in den Organismus, das Maximum der Konzentration in den Körperflüssigkeiten ist balderreicht und bleibt dann auf gleicher Höhe; bei Unterkühlung steigt die HTO-Konzentration im Körper nur langsam, um das Maximum erst sehr spät zu erreichen. Den Effekt, den die Unterkühlung hervorruft, versucht PINSON mit einer durch den Kältereiz bedingten Verlangsamung des unter der Haut befindlichen Kapillarstromes zu erklären.) Der Autor hält eine für Wasser permeable "Barriere" in der äußeren Haut, durch die das Wasser in beiden Richtungen diffundieren kann, für existent. Da er keinen großen Unterschied im Transport von Wasser und Wasserdampf bei gleicher Temperatur und gleichem Druck feststellen konnte, glaubt er, daß auch das Wasser in dampfförmigem Zustand diese Barriere passiert.

Mechanismus der Permeation

Die Anschauungen darüber, wie die Stoffe das Stratum corneum und die übrigen Schichten der Epidermis permeieren, ob interzellulär oder transzellular, stimmen nicht überein (40, 77).

8. Wasserdurchlassigkeit des Kallus der Fußsohle

Über die Durchlässigkeit des Fußsohlen-Kallus für Wasser in vitro liegen genaue Untersuchungsergebnisse von BLANK (5) vor: Wird durch Bearbeitung mit Sandpapier der Kallus von Versuch zu Versuch um einen bestimmten Betrag abgeschliffen, so resultiert daraus eine stetige Zunahme der Permeationszahl; sie wurde in einer Diffusionskammer bestimmt; der darin befindliche Kallus stand auf der einen Seite mit Wasser, auf der anderen Seite mit

Luft in Berührung. Wird die Dicke des Kallus der des Stratum corn. der Abdominalhaut angepaßt, erhält man eine Permeationszahl, die etwa 100 mal größer ist als die der Abdominalhaut unter gleichen Bedingungen (rund 20,0mg/cm^2.h im Gegensatz zu 0,2 mg/cm^2.h), wobei BLANK annimmt, daß die Permeationszahl der Abdominalhaut mit der der von ihm nicht isoliert untersuchten Abdominal-Hornschicht identisch ist. Die Größenbereiche, in denen sich die genannten Permeationszahlen von Fußsohlen-Kallus und Strat. corn. des Trunkus bewegen, unterscheiden sich also außerordentlich voneinander. Wodurch dieser Unterschied verursacht wird, ist eine Frage, die noch diskutiert wird (40, 41).

B. Problemstellung

Aus vielen in der Literaturübersicht aufgeführten Arbeiten geht hervor, daß erstens ein Wasseraustausch durch die Haut in beiden Richtungen unter verschiedenen Bedingungen möglich ist, und daß zweitens zumindest eine funktionelle Wasserbarriere vorhanden sein muß, die diesen Transport in möglichst engen Grenzen hält. Diese Barriere wird von vielen Autoren mit dem Strat.corn. conj. identifiziert. Um die tatsächliche Bedeutung des Strat. corn. conj. für die Barrierefunktion festzustellen, soll mittels der von SZAKALL angegebenen Methodik das Strat. corn. conj. isoliert und in vitro seine Durchlässigkeit für Tritium-markiertes Wasser und Wasserdampf untersucht werden. Die Gegenüberstellung der in den eigenen Versuchen ermittelten Werte mit den Wasserdurchgangszahlen, die andere in Versuchen an Barrierehäutchen und an vollständiger Haut in vivo und in vitro fanden, soll schließlich zeigen, wie groß der Anteil des Strat. corn. conj. an der Barrierefunktion ist.

C. Experimenteller Teil

1. Methodik

a. Isolierung der Barriere

Im wesentlichen wurde die von SZAKALL (66) beschriebene Abrißtechnik angewandt, um isolierte Barrierehäutchen zu gewinnen. Sämtliche Versuchspersonen zeigten keine pathologischen Hautveränderungen. Die Abrisse wurden ausschließlich an der Beugeseite des Unterarmes vorgenommen, und zwar nahe dem Handgelenk. Die Ausführung der Abrisse bestand darin, daß ein ungefähr 2 cm breiter und 5 bis 10 cm langer Tesafilm°-Streifen mit der Hand auf die Hautoberfläche gepreßt wurde, um nach einer Weile schnell und mit gleichmäßiger Kraft abgerissen zu werden. Mit neuen Klebestreifen wurde dieser Vorgang an gleicher Stelle so oft wiederholt, bis sich mit dem Tesafilm°-Streifen eine zusammenhängende Schicht von der Haut löste, unter welcher eine feucht glänzende Fläche sichtbar wurde. Bei den ersten Abrissen blieben nur unzusammenhängende Partikel an der Klebemasse haften. Das Barrierehäutchen wurde anschließend mit einer Splitterpinzette unter gleichmäßigem Zug und ohne es zu verletzen abgezogen, ein Vorgang, bei dem sich immer wieder die große Dehnbarkeit und Widerstandskraft der Membran erwies. In einem einzigen Fall wurde die von SZAKALL (66) angegebene Methode des Ablösens mit Petroläther angewandt, wobei es sich um ein apolares Lösungsmittel handelt. Die vergleichende Bestimmung der Permeationszahlen, d.h. des Wasserdurchtritts pro Zeit- und Flächeneinheit, sollte Auskunft darüber geben, ob der Barriere durch die eine oder andere Methode des Ablösens Schaden zugefügt wird. Bei Befolgung der SZAKALLschen Methode wurde der Klebestreifen samt der auf ihm haftenden Membran für etwa eine Stunde in ein mit Petroläther gefülltes, gut verschließbares Gefäß gelegt; nach dieser Zeitspanne hatte sich das Häutchen gelöst. Die noch an ihm haftende Klebemasse wurde entfernt, indem das Barrierehäutchen vier- bis fünfmal jeweils in frischem Petroläther einige Minuten lang gewaschen wurde.

Wenn die Barrierehäutchen einmal nicht sofort für einen Versuch benötigt wurden, diente ihnen eine feuchte Kammer als Aufbewah-

rungsort, um ein Austrocknen zu verhindern. Das höchste Alter einer Membran, die, auf solche Weise aufbewahrt, noch für Versuche verwendet wurde, betrug sieben Tage. Die Größe der für die Versuche benötigten Barrierehäutchen lag meist unter 0,5 cm^2. Vor Versuchsbeginn wurde das Häutchen auf die erforderliche Größe zugeschnitten und vor dem Einspannen sowie danach mit der Lupe auf kleine Löcher oder Einrisse untersucht.

b. Beobachtungen bei der Barriere-Gewinnung

Die Anzahl der Abrisse, die erforderlich war, um eine zusammenhängende Schicht ablösen zu können, war sehr unterschiedlich. Frühestens beim vierten Abriß ließ sich ein Barrierehäutchen abziehen. In den meisten Fällen jedoch lag die Zahl der erforderlichen Abrisse zwischen sieben und vierzehn. Bei manchen Personen ließ sich gar keine Barriere gewinnen; statt dessen lösten sich nur unzusammenhängende Partikel so lange, bis man auf diesem Wege die glänzende Schicht erreichte. Die individuellen Unterschiede erwiesen sich hier jedenfalls als sehr groß, und auch bei derselben Person war die Zahl der erforderlichen Abrisse zu verschiedenen Zeiten sehr unterschiedlich. Der Feuchtigkeitsgehalt des Strat. corneum könnte durch Erhöhung der Dehnbarkeit der Barriere dazu beitragen, leichter eine zusammenhängende Membran zu gewinnen. Denn nach STÜPEL et al. (65) zerreißt die trockene Barriere, deren Dehnbarkeit nicht sehr groß ist, bei Belastung, die viel geringer ist als diejenige, bei der die feuchte und weit dehnbarere Barriere zerreißt. So ließ sich z.B. bei einer Versuchsperson fast immer an der Stelle des Uhrbandsitzes ein Barrierehäutchen abziehen, nie aber am rechten Unterarm an der entsprechenden Stelle.

An einem Hautareal konnte nie mehr als eine Barriere gewonnen werden.

Die Größe der Barrierehäutchen war variabel; sehr oft erhielt man unzusammenhängende Streifen, seltener der ganzen Größe des Klebestreifens entsprechende Stücke.

Nach den Abrissen zeigte sich bei allen Versuchspersonen an der Stelle, an der man die Barriere entfernt hatte, eine mehr oder weniger intensive Rötung, bei einigen Versuchspersonen traten auch petechiale Blutungen auf, was wahrscheinlich auf den

mechanischen Reiz zurückzuführen ist, der bei jedem Abriß durch Druck und Zug auf die Hautoberfläche ausgeübt wird.

Etliche Tage nach erfolgtem Abriß trat an den Abrißstellen eine stärkere Pigmentation auf.

Beim Entfernen der Barrierehäutchen vom Tesafilm° zeigte sich ganz allgemein ihre große Dehnbarkeit und Widerstandsfähigkeit gegenüber mechanischen Einflüssen. Dennoch war in vielen Fällen die Barriere so dünn, daß man sie nicht ohne grobe Einrisse entfernen konnte. - Oft konnte man bereits mit dem bloßen Auge an den Häutchen große Unterschiede in der Dicke feststellen, die sich dann meist in den Permeationsversuchen wiederspiegelten.

c. Prinzip der Methode zur Bestimmung der Permeation von Wasser oder Wasserdampf durch Barrierehäutchen oder andere Membranen

Ein vorgegebener Raum wird durch Einspannen eines Barrierehäutchens oder einer beliebigen Trennfläche in zwei Kammern unterteilt, die mit Wasser, Wasserdampf oder trockener Luft beschickt werden, wobei die Verhältnisse auf beiden Seiten der Diffusionsmembran gleich oder unterschiedlich sein können, je nachdem, welche Voraussetzungen für den entsprechenden Versuch gefordert werden. Auf jeden Fall ist die in der ersten Kammer befindliche Substanz durch ein radioaktives Element kenntlich gemacht, wohingegen die Substanz in der zweiten Kammer - zumindest noch zu Versuchsbeginn - inaktiv ist. Durch entsprechende Vorrichtungen ist die Möglichkeit gegeben, in bestimmten Zeitabständen aus der zweiten Kammer Proben zu entnehmen, die einer Aktivitätsmessung zugeführt werden. Aus der Aktivität der Substanz in Kammer I, aus der Aktivität der entnommenen Probe und anderen zu berücksichtigenden Faktoren läßt sich die Permeationszahl der betreffenden Substanz durch die gegebene Diffusionsmembran berechnen.

d. Vorteile des Arbeitens mit radioaktiven Verbindungen bei biologischen Experimenten

Ein radiosktives Element unterscheidet sich von seinem nicht radioaktiven Partner durch seine höhere Massenzahl und damit

durch sein höheres Atomgewicht sowie durch seinen stetigen Zerfall, der mit der Aussendung von Strahlen einhergeht. Die Kernladungszahl von Isotopen eines Elementes ist dieselbe, wodurch sie sich in ihrem chemischen Verhalten praktisch vollkommen gleichen; das bedeutet, daß man den Weg eines Elementes oder einer Verbindung innerhalb des Organismus oder auch an physiologischen Barrieren verfolgen kann, indem man ein nicht strahlendes Element durch sein radioaktives Isotop ersetzt. Es ist die große Empfindlichkeit des Arbeitens mit radioaktiven Verbindungen hervorzuheben; denn durch die von ihnen immer emittierten Strahlen sind die radioaktiven Stoffe, auch wenn sie in kleinsten Mengen vorliegen, genau meßbar, und die Nachweisempfindlichkeit einer solchen Methode übertrifft vielfach die der verfügbaren chemischen Meßmethoden um das milliardenfache (24).

e. Tritium (T) - physikalische Daten

Tritium ist das radioaktive Isotop des Wasserstoffs (H) mit der Masse 3. Es wurde bald nach seiner Entdeckung im Jahre 1939 neben dem Deuterium (D), welches die Masse 2 besitzt, als Spurenfinder bei biologischen Experimenten bedeutend. Die Halbwertszeit des Tritium beträgt ungefähr 12 Jahre. Es zerfällt in ^{3}He unter Emission einer weichen ß-Strahlung, deren maximale Energie ca. 18,5 keV, und deren mittlere ß-Energie ca. 5,7 keV beträgt. Seine Zerfallsenergie/Stunde/Curie ist gleich $7,6 \cdot 10^{17}$ eV.

Die Reichweite der ß-Teilchen in Luft beläuft sich auf nur 4,5 - 6 mm. Die maximale Eindringtiefe in Gewebe, die aus der Energie der ß-Teilchen abzuleiten ist, beträgt 6 Mikron. Es werden jedoch schon 90% aller emittierten ß-Teilchen von 1 Mikron Gewebe absorbiert.

$1 : \mu = 0,0560$ (μ = Selbstabsorptionskoeffizient) (54, 81)

f. Tritiumwasser (HTO) - Strahlenschutz

Da beim Tritiumzerfall keine Gammastrahlen frei werden und die Betastrahlen sehr energiearm sind (s.o.), ist das Arbeiten mit Tritium bzw. Tritiumwasser relativ ungefährlich. HTO ist die Tritiumverbindung, mit der die eigenen Versuche durchgeführt

wurden. HTO kann in flüssigem bzw. dampfförmigem Zustand auf dem Wege über die Atmungsorgane, durch den Verdauungstrakt und durch die Hautoberfläche inkorporiert werden (81). Das Arbeiten mit HTO soll aus diesen Gründen nur unter dem Abzug und mit möglichst geschlossenen Apparaturen durchgeführt werden. Die nach der ersten Strahlenschutzverordnung angegebenen Werte der maximalzulässigen Konzentration für Tritiumwasser bei Dauer- und Kurzzeitbelastung sind bei WENZEL et al. (81) nachzulesen.

g. Vorteile des Arbeitens mit Tritiumwasser (HTO)

Das von radioaktiven Verbindungen Gesagte gilt natürlich auch für das Arbeiten mit Tritium. PINSON (54) unterstreicht besonders die Bedeutung dieser tritierten Verbindung für die Untersuchungen an physiologischen Barrieren. Die Markierung des Wassers ist wohl die einzige Möglichkeit, um auf einfache und exakte Weise ein Wassermolekül vom anderen zu unterscheiden. Da bekanntlich zwischen den Atomgewichten von Wasserstoff, Deuterium und Tritium Unterschiede bestehen, ist nicht von vornherein auszuschließen, daß sich die Diffusionsraten von HDO bzw. HTO und HHO an Barrieren nicht decken. PINSON (54) konnte jedoch bisher keine wesentlichen Differenzen zwischen der Penetration von HHO und HDO feststellen. Für Tritiumwasser sind die Prozesse noch ungenügend geklärt. Es wurde vielfach mit Tritium-markiertem Wasserdampf bzw. Badewasser zur Aufklärung der in den Körper eindringenden Wassermengen gearbeitet (21, 22, 23, 26, 54).

h. Messung radioaktiver Strahlung (Alpha-, Beta- und Gammastrahlen)

Sämtliche Methoden zur Messung radioaktiver Strahlung beruhen auf drei Wirkungen, welche diese auf Grund der Ionisation oder Anregung hervorzurufen imstande ist:

1.) Wirkung auf photographisches Material
2.) Anregung bestimmter Kristalle und anderer Materialien zur Lumineszenz, d.h. zur Erzeugung von Lichtblitzen
3.) Ionisation von Gasen (80)

i. Szintillationszähler

Die Szintillationszähler weisen radioaktive Strahlung auf Grund der Erscheinung der Lumineszenz nach, worunter ein Vorgang zu verstehen ist, bei dem ein Teil der Anregungs- bzw. Ionisationsenergie in Form von Lichtquanten wieder abgegeben wird; die Lichtblitze können mit Hilfe eines Elektronenvervielfachers der Wahrnehmung zugänglich gemacht werden. Es lumineszieren u.a. organische, fast ausschließlich aromatische Verbindungen, die sich in organische Kristalle, organische flüssige Lösungen und feste Lösungen (Plaste) einteilen lassen (80).

Zur Messung der von Tritium und Tritium-haltigen Substanzen emittierten ß-Strahlen sind Flüssigszintillationszähler besonders gut geeignet. (Andere, heute weniger gebräuchliche Methoden sind das fensterlose Zählrohr, das Gas-Proportional-Zählrohr und die Ionisationskammer (81)). Bei dieser Methode wird die radioaktive Substanz in einem organischen Lösungsmittel, welches den Szintillator enthält, gelöst oder suspendiert (80).

k. Probenaufbereitung

Angewandte Szintillationslösung:

Primärer und sekundärer Szintillator:

2.5-Diphenyl-oxazol (PPO) (Fluor.Max. 380 mμ)	7,0 g
1.4-Di(5'-phenyl-oxazol-2'yl)-benzol (POPOP) (Fluor.Max. 420 mμ) bzw.	0,3 g
Di-methyl-POPOP (Fluor.Max. 430 mμ)	
Naphthalin	100,0 g
Dioxan (als Lösungsmittel)	ad 1000,0 ml

(33)

Diese Szintillationslösung kann für Proben von HTO oder zur Probenaufbereitung anderer wässriger Lösungen benutzt werden. Die von HAYES (33) angegebene Minimaltemperatur beträgt für dieses System 0° C. BUTLER (19) fordert eine 30 Minuten dauernde Kühlung der Proben vor jeder Messung. Alle Forderungen wurden

möglichst eingehalten, einschließlich derjenigen, eine Lichteinwirkung auf die Proben zu vermeiden. Die Wasserprobe, deren Aktivität bestimmt werden sollte, belief sich meist auf 50 oder 100 µl.
Die Probenaufbereitung selbst erfolgte auf zweierlei Weise:

1.) Einfüllen von 10 ml Szintillationsflüssigkeit in eine Polyäthylenflasche; Zugabe der Probenflüssigkeit mit der Hamiltonspritze (100 oder 50 µl); Verschluß der Flasche.
2.) Bei den Versuchen, bei denen der Tritium-haltige Dampf ausgefroren werden mußte, wurden Glasflaschen als Auffanggefäße gewählt. Sofort nach Beendigung eines jeden Versuches wurden 10 ml Szintillationsflüssigkeit zu den einzelnen Proben hinzugefügt und anschließend gut verschlossen.

l. Standardvergleichsproben

Bei den mit tritiertem Wasser durchgeführten Permeationsversuchen an verschiedenen Trennflächen ist, um die tatsächlich durchgetretene Wassermenge errechnen zu können, eine Bezugsgröße erforderlich, in unserem Fall die Standardvergleichsprobe, die eine bekannte Menge (50 oder 100 µl) der Verdünnung II bzw. IIa enthält. Die Angabe der Aktivität in mc ist nicht erforderlich. Aus der Anzahl der Impulse pro Zeiteinheit von Vergleichslösung und unbekannter Probe, aus der Stärke der Verdünnung der Vergleichslösung und der Probe, aus ihren Mengenverhaltnissen und aus der zum Versuch selbst gebrauchten Testlösung (Verdünnung I oder Original- Tritiumlösung) ist die Bestimmung der tatsächlich durchgetretenen Wassermenge möglich (s.u.).
Bereitung der Standardvergleichsproben mit:
10 ml Szintillationsflüssigkeit,
50 oder 100 µl einer bekannten HTO-Verdünnung (II oder IIa).

m. Leerwert, Nulleffekt (NE)

Der Nulleffekt gibt die Zahl der Impulse an, die auch dann meßbar bleibt, wenn die radioaktive Probe fehlt. Diese Impulszahl resultiert aus der Umgebung des Zählrohres, also aus kosmischer Strahlung, evtl. Verseuchung des Meßraumes und dem Dunkelstrom (59).

Probenbereitung zur Bestimmung des Nulleffektes:
10 ml Szintillationsflüssigkeit,
50 oder 100 µl aq.dest., CO_2-frei.

n. Angewandtes Meßgerät

Zur Bestimmung der Aktivität der Proben stand das Flüssig-Szintillations-Spektrometer der Firma Packard zur Verfügung (Tri-Carb Liquid Scintillation Spectrometer, Modell 314) (51).

o. Original-Tritiumwasser-Lösung/Verdünnungen/Anwendung der Verdünnungen

Die Original-HTO-Lösung besaß eine Aktivität von 40 mc/ml, was $8{,}8 \cdot 10^{10}$ Zerfällen/ml.min. entspricht.
Die für die Versuche erforderlichen Verdünnungen der Originallösung wurden mit CO_2-freiem destilliertem Wasser hergestellt. Das Mengenverhältnis der Verdünnungen wurde mit Hilfe der Analysenwaage exakt bestimmt.

Verdünnung I : 1 : 6,439
Aktivität : 6,212 mc/ml

aus der Verdünnung I wurde hergestellt die
Verdünnung II : 1 : 10 000
Aktivität : 0,6212 µc/ml

Im Laufe der Versuche war die Bereitstellung neuer Verdünnungen erforderlich:

Verdünnung Ia : 1 : 5,7762
Verdünnung IIa : 1 : 10 000

Sämtliche Verdünnungen wurden im Handschuhkasten hergestellt. Ihre Aufbewahrung erfolgte in dicht verschließbaren Glasgefäßen. Alle Arbeiten mit Tritiumwasser wurden unter dem Abzug vorgenommen

Verdünnung II wurde zuerst dazu benutzt, die maximale Zählausbeute zu bestimmen. Zu diesem Zweck wurden 100 µl der Verdünnung II mit 10 ml Szintillationsflüssigkeit (s.o.) gemischt.

Die Temperatur der Tiefkühltruhe betrug +7° C. Der Analysatorknopf stand in Stellung 3. Die Hochspannung wurde nur so lange gesteigert, bis im Fenster AA' - B die maximale Impulszahl erreicht, und im Fenster AA' - C diese gerade unterschritten war.

Die Ausbeute errechnet sich aus der Anzahl der tatsächlichen Zerfälle in der Minute und der Impulszahl pro Minute, die eine definierte Menge aktiver Substanz liefert. Bei den angegebenen Bedingungen betrug die Zählausbeute 10%.

2. Untersuchungen

Im ersten Teil der Untersuchungen sollte der Durchtritt von Wasser durch isolierte Barriere-Häutchen, die mit beiden Seiten mit dem Wasser in Berührung stehen, festgestellt werden, im zweiten Teil der Durchtritt von Wasserdampf durch ebensolche Membranen gegen eine Wasserdampf-gesättigte bzw. gegen eine trockene Atmosphäre.

a. Permeation von markiertem Wasser durch künstliche Membranen oder durch Barrierehäutchen gegen wassrige Phase

α Versuchsanordnung (s. Abb. 4)

Die drei Hauptteile der Versuchsanordnung sind:

1.) Zweiteilige Einspannvorrichtung, die die zu untersuchende Membran aufnimmt,
2.) Der die Einspannvorrichtung umgreifende Kunststoffzylinder,
3.) Ein temperierbarer Behälter, dem die Proben entnommen werden.

Das Zusammenwirken der einzelnen Teile und ihr genauerer Aufbau werden durch die Beschreibung desjenigen Arbeitsvorganges besser verständlich sein, der am Beginn eines jeden Versuches steht (s. auch Abb. 4, 5 u. 6): Der mit dem Auffanggefäß verbundene Thermostat wird auf 25° C einreguliert. Teil a der Einspannvorrichtung wird umgekehrt auf einen Metallblock gelegt, und die runde Öffnung ($5 \cdot 10^{-2}$ cm^2) wird mit der zu untersuchenden Membran bedeckt. - Meist war es nicht notwendig, zur besseren Befestigung der Membran das Metall mit einer hauchdünnen

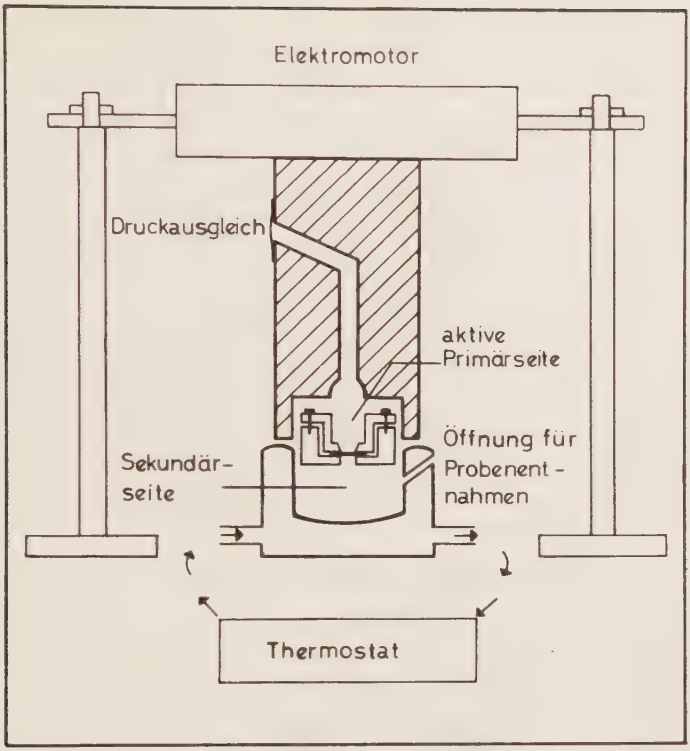
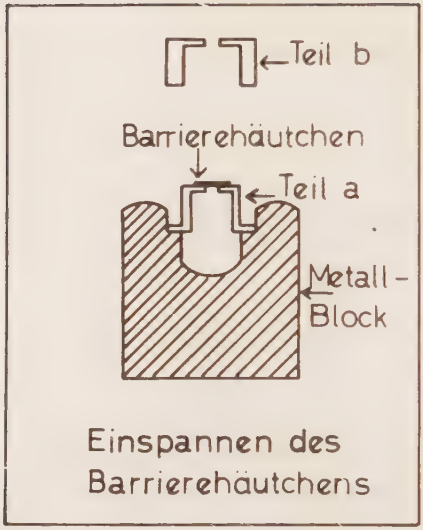


Abb. 4. Vorrichtung zur Bestimmung der Permeation von Wasser durch Barrierehäutchen.

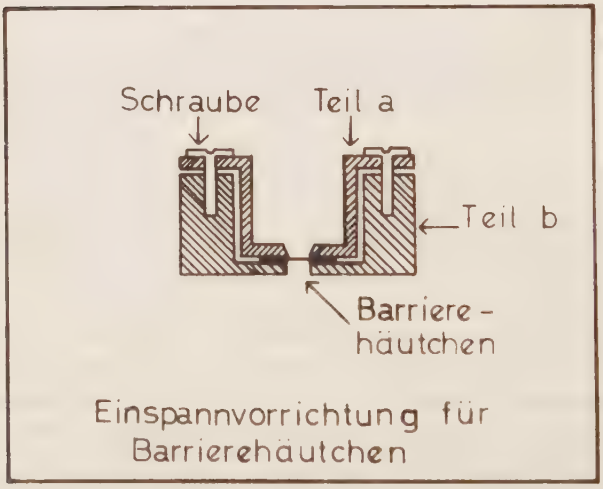
Schicht Silopren^{0}-Paste, Vaseline oder Hochvakuumfett zu bestreichen; denn durch Vergleichsmessungen (s.u.) erwies sich diese Maßnahme zur Erhöhung der Dichtigkeit der Vorrichtung als überflüssig. - Anschließend wird Teil b der Einspannvorrichtung über Teil a geschoben und durch Schrauben fest an ihn fixiert. An der Unterseite der Dialysefläche wird mit der Tuberkulinspritze ein Tropfen der Sekundärlösung angebracht - in den meisten Fällen destilliertes, CO_2-freies Wasser. Anschließend werden mit der 10 µl-Hamilton-Spritze 5 oder 10 µl der Verdünnung I in der Weise auf die Membranoberflache aufgetragen, daß möglichst keine Luftblasen entstehen; in diesem Moment beginnt



Einspannen des
Barrierehäutchens

links Abb. 5

unten Abb. 6



Einspannvorrichtung für
Barrierehäutchen

die Stoppuhr zu laufen. Der Rotationszylinder wird der Einspannvorrichtung übergestülpt und mit Madenschrauben an ihr befestigt. Es folgt das Aufhängen der Rotationsapparatur an den Metallstützen. Alsbald werden 1,7 ml der Auffangflüssigkeit mit einer 1 ml-Tuberkulinspritze durch den dafür bestimmten Kanal langsam

in das Auffanggefäß gespritzt; die Menge ist so gewählt, daß der Flüssigkeitsspiegel gerade mit der Membranunterfläche in Berührung steht. Anschluß an den Stromkreis. Die Rotation beginnt; ihr Sinn ist es, eine gleichmäßige Durchmischung der durchgetretenen Wassermenge mit der Flüssigkeit im Auffanggefäß zu erreichen. - Der weitere Verlauf des Versuches besteht in Probenentnahmen zu bestimmten Zeiten nach der Stoppuhr und dem einer jeden Probenentnahme folgenden Ersatz der entnommenen Flüssigkeitsmenge durch einen aliquoten Teil inaktiver Lösung. Die Abstände, die zwischen den Probenentnahmen lagen, wurden für die einzelnen Versuche unterschiedlich gewählt. In der ersten Stunde betrugen die Abstände meist 15 Minuten, dann 30 oder 60 Minuten.

Es ist eine Vielzahl von Diffusionskammern entwickelt worden. Für Versuche in vitro an den unterschiedlichsten Hautschichten seien erwähnt die Diffusionskammern von BURCH und WINSOR (17), ISHERWOOD (37), BUETTNER (15), MARZULLI (44) und BLANK (4).

β Reinigung der verseuchten Versuchsapparatur und der Meßflaschen

Der Tatsache, daß es sich beim Wasser und damit auch beim Tritiumwasser um eine flüchtige Verbindung handelt, ist es zu verdanken, daß die Reinigung schnell und mit relativ gutem Erfolg durchgeführt werden kann, so daß Meßfehler von dieser Seite fast ganz ausgeschlossen werden können.

Nach Beendigung eines jeden Versuches wurden die Einspannvorrichtungen ausgeschraubt, mehrmals in einer größeren Menge Wassers gespült und an der Luft unter dem Abzug getrocknet. Das Tritium-haltige Wasser im Auffanggefäß wurde mit einer Tuberkulinspritze entfernt; es wurde auch hier mehrmals mit Wasser nachgespült. Die gründlichste Säuberung mußte mit der 100 µl-Hamilton-Spritze vorgenommen werden, die ca. 20 mal mit aq. dest. durchgespült und anschließend gut getrocknet wurde. Um den Erfolg der Reinigung zu kontrollieren, wurde in vielen Fällen vor Versuchsbeginn die Aktivität der Versuchsapparatur getestet, indem das Sekundärgefäß mit aq. dest. gefüllt, eine Probeentnahme gemacht und deren Impulszahl gemessen wurde, die aber nur in wenigen Fällen den Nulleffekt überschritt.

Die Reinigungsmethode für die Meßflaschen bestand außer dem

gründlichen Spülen und Trocknen in der Reinigung mit einer 20%-igen RBS^{o}-Lösung.

7 Berechnung

Der Berechnung selbst ging die Einzelmessung voraus, die die Aktivität der Probeentnahme in Impulsen pro Minute angab. Vom Mittelwert je dreier solcher Einzelmessungen wurde der Nulleffekt subtrahiert. Den Gang der Berechnung der Permeationsgröße (PG), die die durchgetretene Menge Wasser z.B. nach 15, 30, 45 ... usw. Minuten in $\mu l/cm^2$ angibt, veranschaulicht ein in Tab. 5 angegebenes Beispiel aus der Versuchsreihe VC. Die Permeationszahl (PZ), in diesem Fall der Wasserdurchtritt pro Stunde, wurde auf graphischem Wege aus dem Kurvenverlauf, der durch die Permeationsgrößen bestimmt wird, ermittelt. Bei der Berechnung wurden folgende Punkte nicht berücksichtigt:

1. Im Laufe eines Versuches wird die Aktivität des auf der einen Seite sich befindenden tritierten Wassers von 5 bis 10 µl durch das zunächst inaktive Wasser von 1,7 ml auf der Sekundärseite verdünnt; denn die Permeation von Wasser findet in beiden Richtungen in gleichem Maße statt. Damit nimmt das Aktivitätsgefalle von der Primär- zur Sekundärseite ständig ab.
2. Die Aktivität im Auffanggefaß geht einem Grenzwert entgegen, der, grob gerechnet, einer Verdünnung der im Verhaltnis sehr kleinen primärseitig deponierten tritierten Wassermenge in der größeren Wassermenge der Sekundärseite entspricht, so daß letztlich, wenn der Aktivitätsausgleich praktisch stattgefunden hat, die wahrscheinlich immer noch im gleichen Maße vor sich gehende Permeation nicht mehr registriert werden kann.

Aus Gesagtem ergibt sich, daß der aus den Permeationsgrößen resultierende Kurvenverlauf bei Messungen über lange Zeit bzw. bei sehr durchlassigen Membranen ein gekrümmter ist und sich einem Grenzwert nahert. Deshalb wurde für die Berechnung der Permeationszahl nur der gerade Anfangsteil der Kurven verwertet.

Es muß weiterhin darauf hingewiesen werden, daß oberhalb von 200 000 Imp./min. die Angabe der Impulszahl durch den hier gebrauchten Szintillationszahler nicht mehr linear mit der Aktivitat der zu messenden Proben ansteigt, daß also die in solchen Bereichen gemessenen Impulszahlen tatsachlich höher sind (s. Versuchsreihe VA und Versuchsreihe VE).

ZEIT	PERMEATIONS-FLÄCHE	AKTIVITÄT	PROBENENTNAHME	SPEZ. AKTIVITÄT DER PROBE	SPEZ. AKTIVITÄT DER TESTLÖSUNG	MENGE DER TESTLÖSUNG IN DER PROBE	PROBENMENGE	MENGE DER TESTLÖSUNG IN DER GESAMTPROBE	MENGE DER TESTLÖSUNG, VORHER ENTNOMMEN	MENGE DER DURCHGETRETENEN TESTLÖSUNG	PERMEATIONS-GRÖSSE
		A	G_1	$a = \frac{A}{G_1}$	$a_T = \frac{A_T}{G_T}$	$b = \frac{a}{a_T}$	V	$V_T = b.V$	$b' = b.G_1$	$D = V_T + b'$	PG
min	cm^2	$\frac{Imp}{min}$	ml	Imp/min.ml	Imp/min.ml	ml	ml	ml	ml	ml	$\mu l/cm^2$
15	0,05	5545	0,1	55450	$15696 . 10^5$	$35 . 10^{-6}$	1,7	$60 . 10^{-6}$	-	$60 . 10^{-6}$	1,2
30	"	14160	"	141600	"	$90 . 10^{-6}$	"	$153 . 10^{-6}$	$3,5.10^{-6}$	$157 . 10^{-6}$	3,1
45	"	26014	"	260140	"	$165 . 10^{-6}$	"	$280 . 10^{-6}$	$12,5.10^{-6}$	$293 . 10^{-6}$	5,9
60	"	34480	"	344800	"	$219 . 10^{-6}$	"	$372 . 10^{-6}$	$29,0.10^{-6}$	$401 . 10^{-6}$	8,0

Tab. 5. Anhand des Versuches VC VIII wird die Berechnung der PG (Permeationsgröße) gezeigt.

Von mir wurden vor allem zwei Größen berechnet, die schon genannte "Permeationszahl" und die sog. "Diffusionszahl". Die graphisch ermittelte Permeationszahl hat folgende Dimension:

$$\underline{\text{Permeationszahl}}\ (PZ) = \frac{\mu l}{cm^2 \cdot h}$$

Um später die Angaben verschiedener Autoren über die Permeationszahl von Wasser durch Barrierehäutchen miteinander vergleichen zu können, genügt es, alle Angaben auf 1 Torr Dampfdruckdifferenz zu beziehen; handelt es sich aber um den Vergleich der Wasserpermeation durch verschiedene Trennflächen, so muß auf jeden Fall die Dicke der Trennflächen mit berücksichtigt werden. Aus diesem Grunde wurde eine Größe berechnet, für die ich die Bezeichnung Diffusionszahl gewählt habe, d.i. die Wasserpermeation in µl pro Stunde, cm^2 und Torr bei einer Dicke der Trennflache von 1 cm, also:

$$\underline{\text{Diffusionszahl}}\ (DZ) = \frac{\mu l \cdot cm}{cm^2 \cdot h \cdot Torr} = \frac{\mu l}{cm \cdot h \cdot Torr}$$

Der Diffusionswiderstand, den die Trennfläche besitzt, ist umgekehrt proportional der Diffusionszahl.

δ Vorversuche

Die Vorversuche dienten erstens dazu, die Apparatur zu überprüfen, zweitens, die Eigenschaften von Membranfiltern ohne und mit Massenbelegung als Trennflächen wassriger Medien zu ermitteln und den entsprechenden Eigenschaften von Barrierehäutchen gegenüberzustellen. Bei den Membranfiltern (Membranfilter-Gesellschaft Satorius-Werke A.G. & Co. Göttingen) handelt es sich um teildurchlässige, mikroporöse Trennflächen mit einer Gerüstsubstanz aus Cellulose bzw. Celluloseestern. In den Vorversuchen wurde der Membranfilter der Gruppe 10 mit einer Porenweite unter 100 mµ untersucht, dessen Dicke nach eigenen Messungen mit einer Meßuhr etwa 80 µ betrug.

Versuchsreihe VA

In der ersten Versuchsreihe (VA) wurde die Wasserdurchlässigkeit der oben genannten Membranfilter festgestellt. Die Kurve, die durch Auftragen der Permeationsgröße zur Zeit in ein Koordinatensystem entsteht, läßt sich in zwei Abschnitte gliedern (s. Abb. 7): Der erste Abschnitt ist gekennzeichnet durch eine

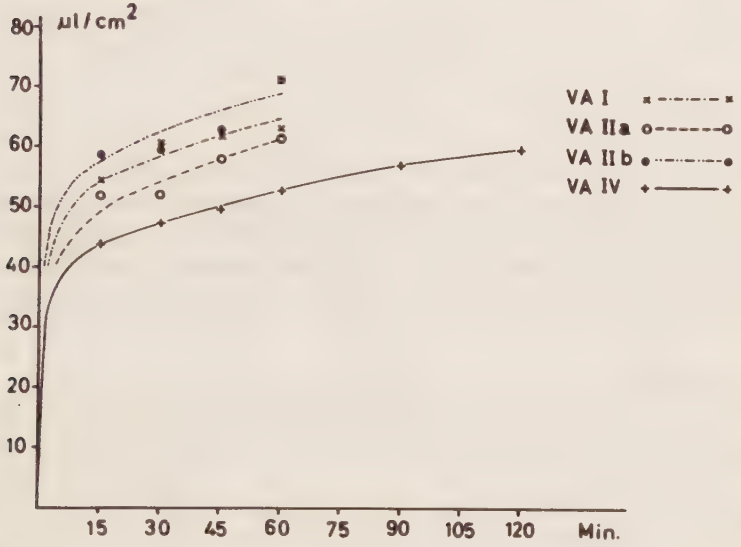


Abb. 7. Der in vier Versuchen gemessene Wasserdurchtritt durch Membranfilter im zeitlichen Verlauf.

außerordentlich rasche Wasserpermeation im Verlauf der ersten Versuchsminuten. In diesem kurzen Zeitraum liegt die Permeationszahl in einem Größenbereich von 1000 $\mu l/cm^2.h$. Nach 15 Minuten stellt sich nach den Ergebnissen von 4 Versuchen die Permeationszahl im Mittel auf 15,3 $\mu l/cm^2.h$ ein und scheint weiterhin abzufallen. Tatsächlich dürfte die Permeationszahl im zweiten Teil der Kurve allerdings höher sein, der Verlauf der Kurve also steiler. Die Gründe sind im Kapitel "Berechnung" (S. 42) angegeben. Wofür diese plötzliche Veränderung der Permeationszahl verantwortlich zu machen ist, ist nicht ganz sicher. Ein ins Gewicht fallender Einfluß durch ansteigende Konzentration

von HTO in der Sekundärkammer auf die Diffusion ist durch mathematische Abschätzung auszuschließen. Die Erklärung scheint darin zu liegen, daß die trockene Membran trotz einer Vorbenetzung mit inaktivem Wasser auf der Unterseite - allenfalls nach einer gewissen kurzen Latenzzeit - zunächst aktive Lösung aufsaugt und schnell durch Kapillarkräfte transportiert. Alsdann vollzieht sich der Weitertransport durch Diffusion, dessen tatsachliche Höhe leider aufgrund der Versuchsbedingungen nicht genau angegeben werden kann.

Versuchsreihe VB

In der folgenden Versuchsreihe VB wurden Membranfilter mit Cholesterin impragniert und danach ihre Durchlässigkeit für Wasser bestimmt. Zu diesem Zweck wurde eine Lösung von Cholesterin in Diäthyläther hergestellt (12 g Cholesterin auf 30 ml Diäthyläther), in die die Membranfilter einige Minuten lang getaucht

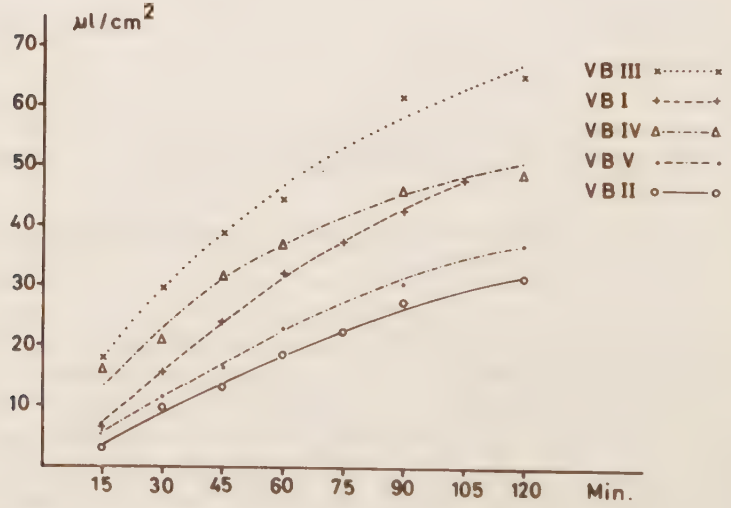


Abb. 8. Wasserdurchlassigkeit für Membranfilter im zeitlichen Verlauf nach Belegung mit Cholesterin bei fünf Versuchen.

wurden. Vor und nach der Imprägnierung mit Cholesterin wurde der Membranfilter, dessen Flächeninhalt 12,57 cm^2 betrug, gewogen. Aus dieser Fläche wurde ein kreisrundes Stück von 0,8 cm Durchmesser ausgestanzt und seine Wasserdurchlässigkeit geprüft. Die Ergebnisse von fünf Versuchen sind graphisch in Abb. 8 dargestellt.

Aus sechs Versuchen resultiert eine mittlere Permeationsgröße bei 60 Minuten von 29,7 $\mu l/cm^2.h$. Die graphisch ermittelte Permeationszahl aus eben diesen Versuchen beträgt 35,8 $\pm$ 21,8 $\mu l/cm^2.h$. Die hohe Standardabweichung ist anscheinend auf die unterschiedliche Massenbelegung der Membranfilter zurückzuführen, die dann eine nicht konstante Permeationszahl zur Folge hat, wie noch zu sehen sein wird. Die Diffusionszahl beträgt bei einer Dampfdruckdifferenz von ca. 24 Torr und einer Dicke des belegten Membranfilters von etwa 90 μ 13,4 . 10^{-3} $\mu l/cm.h.Torr$.

Die Permeationszahl sinkt mit steigender Massenbelegung, was durch Tab. 6 und Abb. 9 zum Ausdruck gebracht wird.

Versuchs-Bezeichnung	$\frac{\mu g \text{ Cholesterin}}{cm^2 \text{ Membranfilter}}$	Permeationszahl in $\mu l/cm^2.h$
VB I	fehlt	31,0
VB III	309	72,5
VB IV	309	48,0
VB II	873	18,5
VB V	817	22,5
VB VI	817	22,5

Tab. 6.
Abhängigkeit der Permeationszahl von der Menge Cholesterin, mit der Membranfilter belegt wurden.

Zur Veranschaulichung der Unterschiede der Wasserpermeation durch Membranfilter ohne (Versuchsreihe VA) und mit Massenbelegung (Versuchsreihe VB) sind zwei typische Versuche in Tab. 7 und Abb. 10 gegenübergestellt.

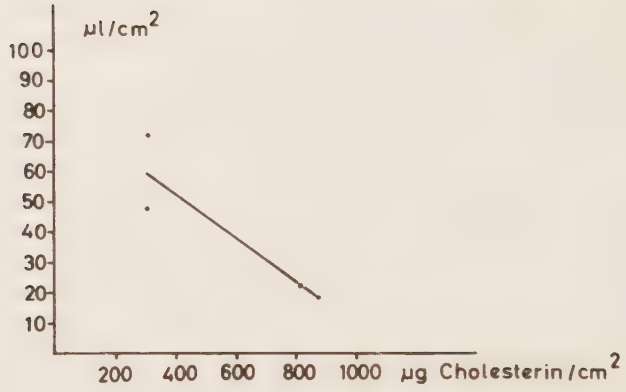


Abb. 9. Graphische Darstellung des Verhältnisses des Permeationszahl zur Massenbelegung von Membranfiltern mit Cholesterin.

Aus dieser Gegenüberstellung geht hervor, daß Cholesterin imstande ist, die Wasserdurchlässigkeit eines Filters herabzusetzen. Die Durchlässigkeit ist um so geringer, je größer die Menge des Cholesterins auf dem Filter ist. Die durch wahrscheinlich kapillare Kräfte bedingte anfangliche Permeationszahl des Membranfilters von ca. 1000 µl/cm^2.h wird auf etwa 22,5 µl/cm^2.h bei einer Cholesterinmenge von 0,8 mg/cm^2 Membranfilter herabgedrückt, d.h.praktisch, daß die kapillar wirksamen Poren verstopft werden. Die endgültige Permeationszahl durch den normalen Membranfilter, die leider nicht festgestellt werden konnte, liegt aller Wahrscheinlichkeit nach über der des mit Cholesterin imprägnierten Filters (Begründung s. S. 42).

Es sei an dieser Stelle auf die Versuche FILHENEs hingewiesen, der an Linolenfiltern vergleichende Messungen machte; die Filter sollten die Epidermis imitieren (28).

Versuchs-Bezeichnung	Min.	PG µl/cm²	Versuchs-Bezeichnung	Min.	PG µl/cm²
VA IV			VB V		
	15	43,8		15	5,1
	30	47,4		30	11,1
	45	49,8		45	16,7
	60	53,0		60	22,9
	90	57,4		90	30,1
	120	60,0		120	36,9

Tab. 7. Versuch VA IV zeigt die Permeationsgrößen von Wasser durch Membranfilter, Versuch VB V die von Wasser durch Cholesterin-belegte Membranfilter.

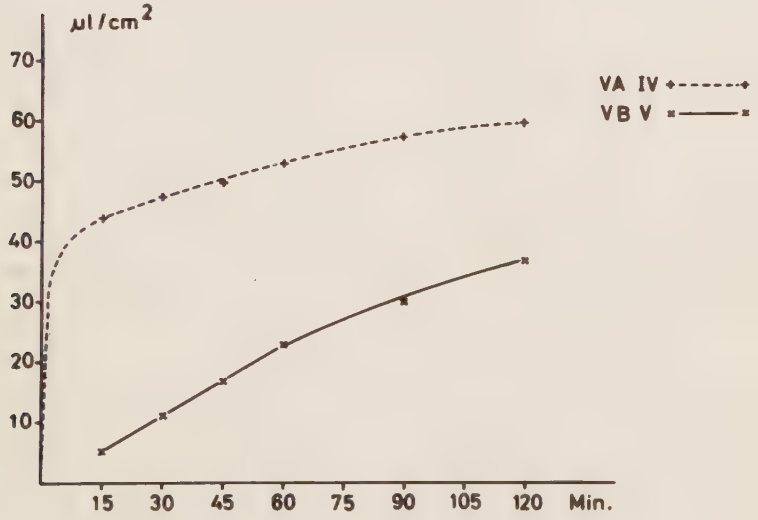


Abb. 10. Graphische Darstellung der in Tab. 7 aufgeführten Permeationsgrößen zur Zeit.

ε Hauptversuche

Versuchsreihe VC – Versuche an menschlichen Barrierehäutchen, deren beide Seiten mit Wasser in Berührung stehen.

In der Versuchsreihe VC, in der zwischen einer aktiven und einer zunächst inaktiven wässrigen Phase ausgespannte menschliche Barrierehäutchen als Diffusionsmembranen dienten, kamen 21 Versuche zur Ausführung, die jedoch im einzelnen von unterschiedlicher Dauer waren. Als typischer Versuch dieser Reihe soll VC VIII dienen. Die Permeationsgrößen sind in Tab. 8 abzulesen; Abb. 11 vermittelt ein Bild vom Anstieg der Permeationsgröße mit der Zeit.

Wir sehen aus Abb. 11, daß die Permeationsgröße geradlinig mit der Zeit ansteigt. Für diesen Versuch beträgt die Permeationszahl, die ihren graphischen Ausdruck in der Steigung der Kurve (s.Abb. 11) findet, 9,2 $\mu l/cm^2.h$. Der zweite Teil der Kurve, wo die Permeationszahl abzunehmen scheint, soll hier nicht interessieren, da es sich nur um eine scheinbare Veränderung der PZ handelt, die durch die Versuchsbedingungen hervorgerufen ist, wie auf S. 42 ausgeführt.

Versuchs-Bezeichnung	Min.	PG $\mu l/cm^2$
VC VIII		
	15	1,2
	30	3,1
	45	5,9
	60	8,0
	75	10,4
	90	12,6
	120	16,7
	h	
	4,5	33,5
	5,5	38,5
	22,0	59,5

Tab. 8. Wasserdurchtrittszahlen durch ein Barrierehäutchen. Versuch VC VIII.

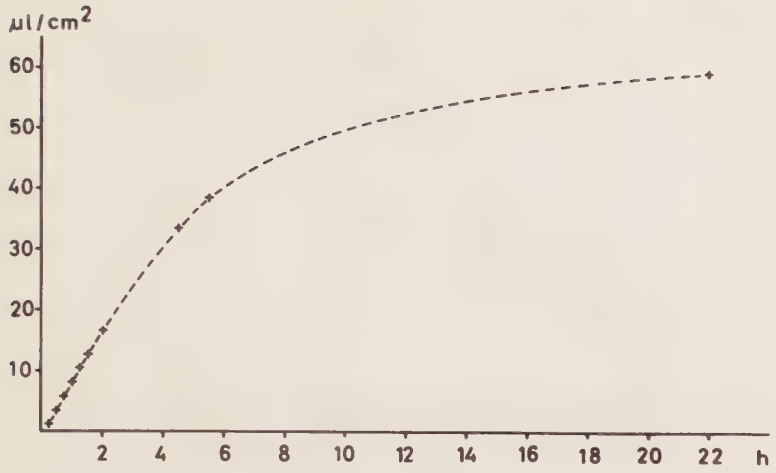


Abb. 11. Graphische Darstellung der Wasserpermeation durch ein menschliches Barrierehäutchen. S. auch Tab. 8.

Die Permeationszahl ist bei verschiedenen Versuchspersonen und ebenso bei ein und derselben Versuchsperson recht unterschiedlich. Um ein Beispiel davon zu geben, wurden in Abb. 12 3 Versuche graphisch ausgewertet. Bei VC XIII und VC X handelt es sich um dieselbe Versuchsperson.

Es wurden die Mittelwerte aus den Permeationsgrößen von 21 Versuchen berechnet; die Zusammenstellung dieser Werte findet sich in Tab. 9 und die danach gezeichnete Permeationskurve in Abb. 13.

Die mittlere Permeationskurve kann nur bedingt als repräsentativ für die Versuchsreihe VC angesehen werden: Erstens ist, wie man in Tab. 9 sieht, die Anzahl der Meßwerte nicht konstant, zweitens bestehen beträchtliche Unterschiede hinsichtlich der Durchlässigkeit der Barrierehäutchen, wie aus dem Beispiel in Abb. 12 hervorgeht.

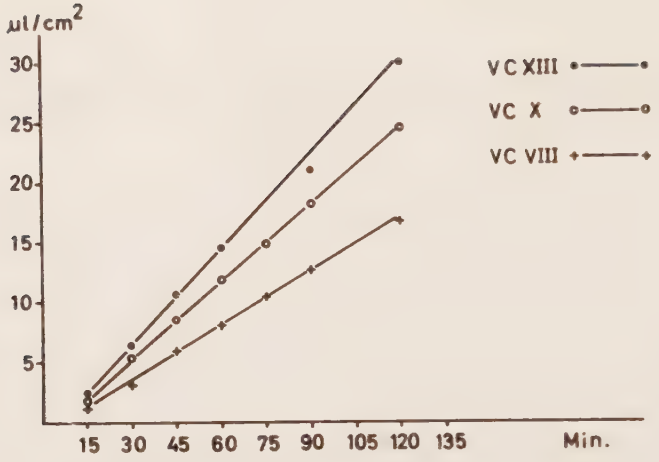


Abb. 12. Wasserpermeation durch Barrierehäutchen, aufgetragen zur Zeit. Für die Versuche VC X und VC XIII Barriere der Versuchsperson J, für Versuch VC VIII Barriere der Versuchsperson P.

Aus den 21 graphisch festgestellten Permeationszahlen ergab sich eine mittlere Permeationszahl von 13,2 $\pm$ 6,5 µl/cm^2.h. Zur Beurteilung der Permeationszahl wurde wiederum nur der geradlinige Anfangsteil der 21 Kurven verwertet.

Wenn man eine Dicke der Barriere von 15 µ und eine Dampfdruckdifferenz von Tritiumwasser gegenüber dem inaktiven Wasser von ca. 24 Torr annimmt, dann beträgt die Diffusionszahl aus den 21 Versuchen 8,25 . 10^{-4} µl/cm.h.Torr. Der Widerstand, den die Barriere dem Wasserdurchtritt entgegensetzt, ist also etwa 16 mal größer als der eines mit Cholesterin getränkten Membranfilters, dessen Diffusionszahl im Mittel 13,4 . 10^{-3} µl/cm.h.Torr war.

In Abb. 14 findet man eine Gegenüberstellung der Wasserpermeation durch Barriere (als Beispiel wurde der Versuch VC X ausgewählt) und durch Cholesterin-getränkte Membranfilter (als Beispiele dienten der Versuch VB IV mit 309 µg Cholesterin pro cm^2 Membranfilter und VB VI mit 817 µg Cholesterin pro cm^2 Membranfilter.) Die Permeationskurven weisen große Ähnlichkeit untereinander auf.

Zeit	Anzahl der Messungen	Permeationsgröße $\pm \sigma$
Min.	n	$\mu l/cm^2$
15	16	2,4 $\pm$ 1,28
30	21	5,4 $\pm$ 3,14
45	16	9,7 $\pm$ 4,44
60	21	12,9 $\pm$ 6,74
75	7	14,8 $\pm$ 5,3
90	13	21,8 $\pm$ 9,1
105	1	38,0
120	12	24,9 $\pm$ 8,75
150	3	44,9 $\pm$ 23,14
180	4	28,3 $\pm$ 13,1
Std.		
4,5	1	33,4
5,0	1	44,5
5,5	1	38,5
6,0	1	51,1
6,75	1	55,1
17,25	1	66,9
22,0	1	59,2

Tab. 9. Mittelwerte der aus 21 Versuchen resultierenden Permeationsgrößen von Wasser durch menschliche Barrierehäutchen mit der einfachen Standardabweichung σ.

Um die methodische Fehlerbreite zu bestimmen, wurden Messungen durchgeführt, bei denen Polyäthylenfolie, von der man annehmen kann, daß sie in ihrem Verhalten gegenüber Wasser keine großen Differenzen aufweist wegen ihrer konstanten Dicke und Zusammensetzung, als Diffusionsmembran diente. Betrachtet man hier die mittlere Permeationszahl mit der Standardabweichung σ, so beträgt sie immerhin 7,0 $\pm$ 2,89 gegenüber der der Barriere mit 13,2 $\pm$ 6,5 $\mu l/cm^2.h$.

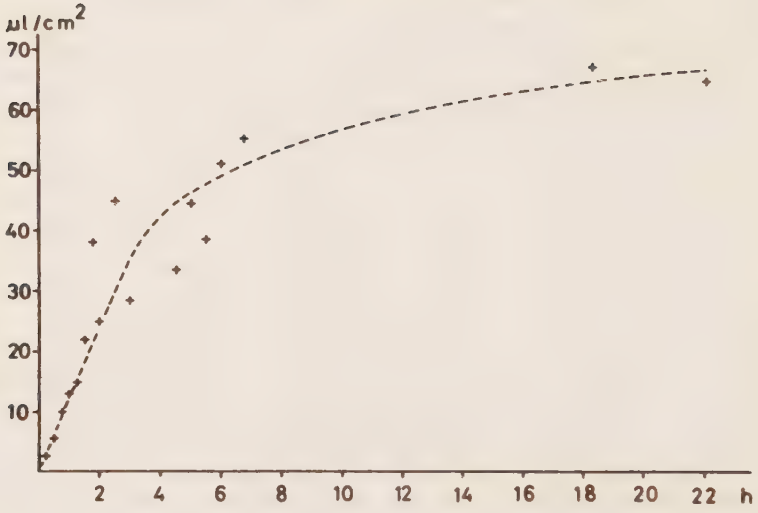


Abb. 13. Die aus den in Tab. 9 zusammengestellten mittleren Permeationsgrößen von Wasser durch Barriere resultierende Permeationskurve.

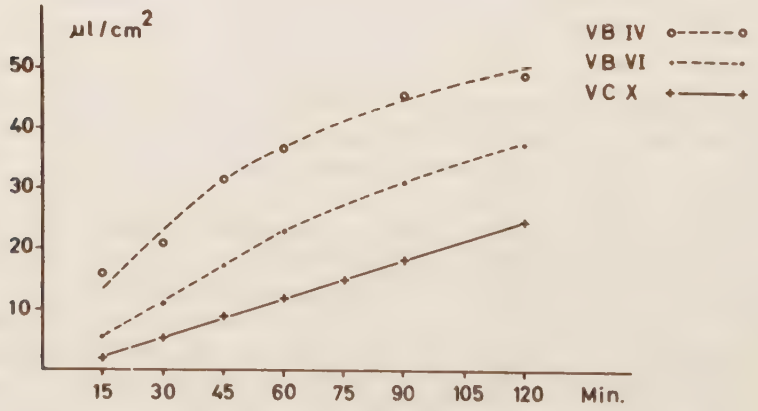


Abb. 14. Permeation von Wasser durch Barrierehäutchen (VC X) und Permeation von Wasser durch Cholesterin-getränkte Filter (VB IV und VB VI).

Versuchsreihe VC'

In drei Versuchen wurden von einer einzigen Versuchsperson stammende Barrierehäutchen untersucht, die mit Petroläther vom Klebestreifen abgelöst worden waren. Alle drei Versuche wurden an durch einen einmaligen Abriß gewonnener Barriere vorgenommen. Der Mittelwert aus den drei Permeationszahlen beträgt $22,4 \pm 13,7$ $\mu l/cm^2.h$ im Gegensatz zur mittleren Permeationszahl von $12,4 \pm 4,16$ $\mu l/cm^2.h$, die aus 6 Versuchen mit Barriere derselben Versuchsperson resultiert, wo die Barriere mit einer Splitterpinzette entfernt worden war. Die mittleren Permeationsgrößen der Versuchsreihe VC' sind in Tab. 10 zusammengestellt.

Zeit	Anzahl der Messungen	Permeationsgröße
Min.	n	$\mu l/cm^2$
15	3	$2,2 \pm 2,1$
30	3	6,9
45	3	14,9
60	3	$19,2 \pm 13$
90	1	15,7
120	1	21,5

Tab. 10. Mittlere Permeationsgrößen zu Versuchsreihe VC'. Die Barriere ist mit Petroläther vom Klebestreifen gelöst worden.

Abb. 15 gibt die drei Permeationskurven der Versuchsreihe VC' wieder, deren Verlauf keine wesentlichen Unterschiede zu denen der Versuchsreihe VC (s. Abb. 12) aufweist.

Leider ist die Streuung der Versuchsreihe VC' wegen eines von den zwei anderen deutlich abweichenden Versuches mit hoher Permeationszahl (VC'III) zu groß, als daß sich ein Unterschied zur Permeationszahl der Versuchsreihe VC, wo kein Petroläther zur Anwendung kam, finden ließe; ein solcher besteht jedoch aller Wahrscheinlichkeit nach nicht.

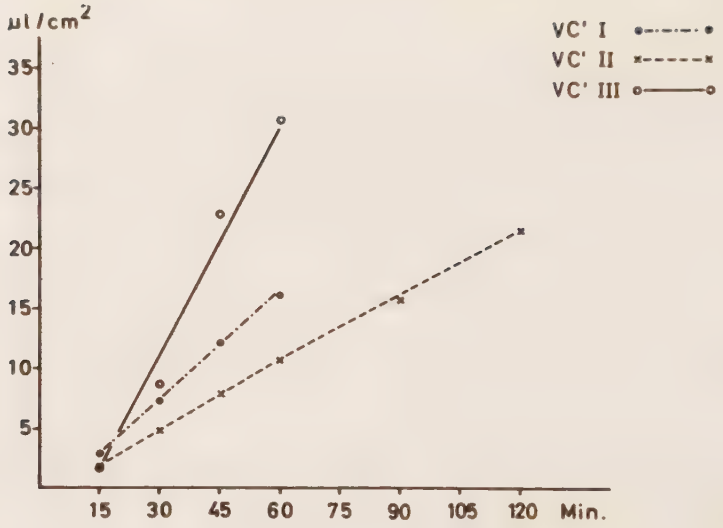


Abb. 15. Permeationskurven der Versuchsreihe VC. Permeation von Wasser durch Barrierehäutchen, die beim Ablösen vom Tesafilm° mit Petroläther in Berührung gekommen sind.

Versuchsreihe VD - Bestimmung der Permeationszahl für Wasser unter Verwendung von Kallus als Diffusionsmembran.

Es wurden Druckschwielen an Fußsohle und Kleinzehe mit der Rasierklinge entfernt, deren Dicke gegenüber der der Barrierehäutchen von etwa 15 µ beträchtlich größer war; sie betrug maximal 490 µ. Die Schwielen waren trocken, spröde und nicht dehnbar. Abb. 16 gibt 4 Permeationskurven dieser Reihe wieder. Aus ihnen resultiert die mittlere Permeationszahl von $10{,}2 \pm 3{,}33$ µl/cm².h.

Berücksichtigt man eine mittlere Dicke der untersuchten Schwielen von 300 µ und die Dampfdruckdifferenz von 24 Torr, dann ergibt sich eine Diffusionszahl von $128 \cdot 10^{-4}$ µl/cm.h.Torr, die, verglichen mit der Diffusionszahl für Barrierehäutchen von etwa $8 \cdot 10^{-4}$ µl/cm.h.Torr, um den 16-fachen Betrag höher liegt. Das bedeutet, daß Kallus im Vergleich zur Barriere um ein Vielfaches wasserdurchlässiger ist und dem Wasserdurchtritt einen

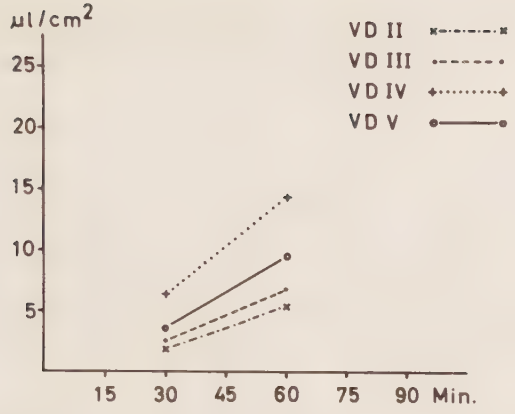


Abb. 16. Wasserpermeation durch Hautschwielen in vitro, aufgetragen zur Zeit, in vier Versuchen.

wesentlich geringeren Widerstand entgegensetzt.

Es sei noch der Versuch VD I erwähnt, dessen Permeationsgrößen in Tab. 11 zusammengestellt sind. Es handelte sich hier um ein hyperkeratotisches Häutchen von der Innenseite des Mittelfingers, das sich möglicherweise aufgrund eines Ekzems entwickelt hatte. Die Permeationszahl ist in diesem Fall außerordentlich hoch; sie liegt in einem Bereich von über 50 µl/cm^2.h.

Zeit Min.	Permeationsgröße µl/cm^2
15	9,8
30	25,6
45	34,1
60	42,6
90	48,3
120	61,3

Tab. 11. Permeation von Wasser durch eine hyperkeratotische Membran vom Finger.

Versuchsreihen VG, VF, VI, VH - Permeation von Tritiumwasser gegen Kochsalzlösungen ansteigender Konzentration mit Barrierehäutchen als Trennfläche.

Die in den 4 Versuchsreihen als Auffangflüssigkeit verwendeten Kochsalzlösungen hatten die in Tab. 12 genannten Konzentrationen. Für 13 Versuche wurde Barriere der Versuchsperson D, für 2 Versuche Barriere der Versuchsperson J und für einen Versuch Barriere der Versuchsperson R als Diffusionsmembran gewählt. Unter Berücksichtigung dieses Verhältnisses wurde aus den bereits bekannten Permeationszahlen der Versuchsreihe VC eine gemeinsame mittlere Wasser-Permeationszahl (0% NaCl) für die drei Versuchspersonen errechnet.

Versuchsbezeichnung	Konzentration der Sekundärlösung g% NaCl
VG	0,9
VF	5,0
VI	10,0
VH	25,0

Tab. 12.

Es war nicht möglich, ideale Versuchsbedingungen zu schaffen; sie hätten darin bestanden, den Einfluß der verschiedenen Kochsalzkonzentrationen an einem einzigen Barrierehäutchen zu messen. Die Reinigungsmaßnahmen, die nach jedem Versuch notwendig gewesen wären, um die Versuchsapparatur von Tritium zu befreien, hatten die Eigenschaften der Barriere auf die Dauer verändert.

Bei jeder neuen Versuchsreihe wurden der Standardvergleichsprobe und der Probe zur Bestimmung des Nulleffektes entsprechende Mengen der verwendeten Kochsalzkösung zugesetzt.

In Tab. 13 sind die Permeationszahlen zusammengetragen, in Abhängigkeit von der Kochsalzkonzentration. Abb. 17 gibt ein Bild von dem Einfluß der verschiedenen Kochsalzkonzentrationen auf die Permeation des markierten Wassers. Danach hat es den Anschein, daß die Wasserpermeation mit steigender Kochsalzkonzentration abnimmt.

		15	30	45	60	90	120	PZ $\mu l/cm^2.h$
VG	n		4		4			
0,9 % NaCl	$\mu l/cm^2$		6,3		14,3			16,0
VF	n	3	4	3	4		2	
5,0 % NaCl	$\mu l/cm^2$	2,2	5,0	8,7	11,2		21,6	12,3
VI	n	2	2	1	3	1		
10,0 % NaCl	$\mu l/cm^2$	1,8	4,2	9,0	9,5	23,2		9,8
VH	n	3	4	3	5			
25,0 % NaCl	$\mu l/cm^2$	1,4	3,2	5,8	8,2			8,9
(VC)								
0,0 % NaCl								18,7

Tab. 13. Einfluß der Kochsalzkonzentration der Auffangflüssigkeit auf die Permeationszahl von Tritiumwasser.

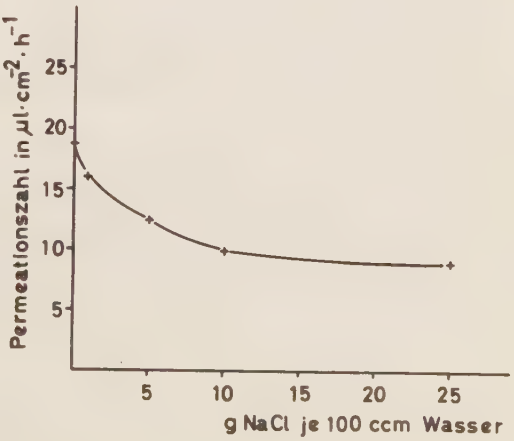


Abb. 17. Wasserpermeation in Abhängigkeit von der Kochsalzkonzentration (s. auch Tab. 13).

Versuchsreihe VE - Acetonbehandlung von Barrierehäutchen und die dadurch hervorgerufene Änderung der Barriereeigenschaften.

Barrierehäutchen wurden maximal 24 Stunden mit Aceton behandelt. In den meisten Fällen wurden die Membranen in eingespanntem Zustand in ein mit Aceton gefülltes, gut verschließbares Gefäß gelegt. In vielen Versuchen wurden Vergleichsmessungen mit nicht eluierter Haut der gleichen Versuchsperson durchgeführt. In Abb. 18 sind die Permeationskurven von 5 Versuchen dargestellt, in denen die Wasserpermeation durch acetonextrahierte Barriere gemessen wurde. In den hier ausgewählten Versuchen ist die Permeation durch die extrahierte Barriere außerordentlich groß. Andererseits zeigen die Kurven untereinander ziemliche Unterschiede hinsichtlich der Steigung (PZ) in den einzelnen Abschnitten der Kurve, so daß es wenig sinnvoll erscheint, aus diesen und anderen Versuchen dieser Reihe eine mittlere Permeationskurve aufzustellen. Wichtiger jedoch wird der Vergleich mit nicht extrahierter Barriere sein. Bemerkenswert an den Kurven aus Abb. 18 ist die Ähnlichkeit mit den Permeationskurven der Versuchsreihe VA (s. S. 45 und Abb. 7). Das Aceton scheint so zu wirken, daß durch Herauslösen bestimmter Verbindungen - oder andersgeartete Beeinflussung - kapillare Kräfte wirksam werden und die anfänglich sehr hohe PZ bedingen, die man bei der normalen Barriere niemals findet. Die endgültige Höhe der Permeation ist aus den auf S. 42 f angeführten Gründen nicht anzugeben. In Abb. 19 wurden dreimal je zwei Permeationskurven einander gegenübergestellt, die die Wasserpermeation durch normale und durch extrahierte Barriere darstellen. Zu jedem Kurvenpaar wurde die Barriere einer Versuchsperson verwendet.

Abschließend zu dieser Versuchsreihe läßt sich sagen, daß durch Einwirkung von Aceton die Barriereeigenschaften in starkem Maße verändert werden, so daß mehr die Eigenschaften einer porösen Trennfläche resultieren. Auch ist die endgültige Permeationszahl, nachdem zunächst Wasser durch die Kapillaren aufgesaugt wurde, wahrscheinlich höher als die der normalen Barriere.

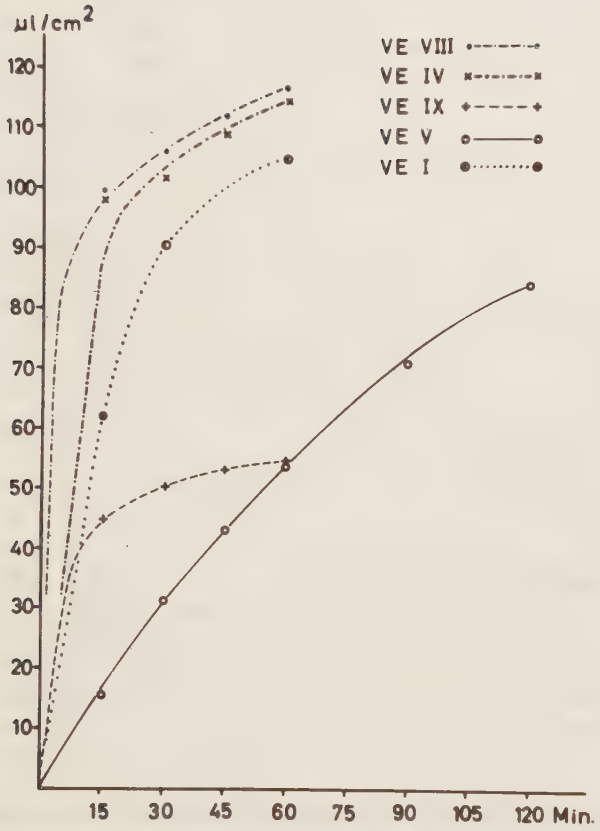


Abb. 18. Permeation von Wasser durch Barrierehäutchen, die mit Aceton in Berührung standen.

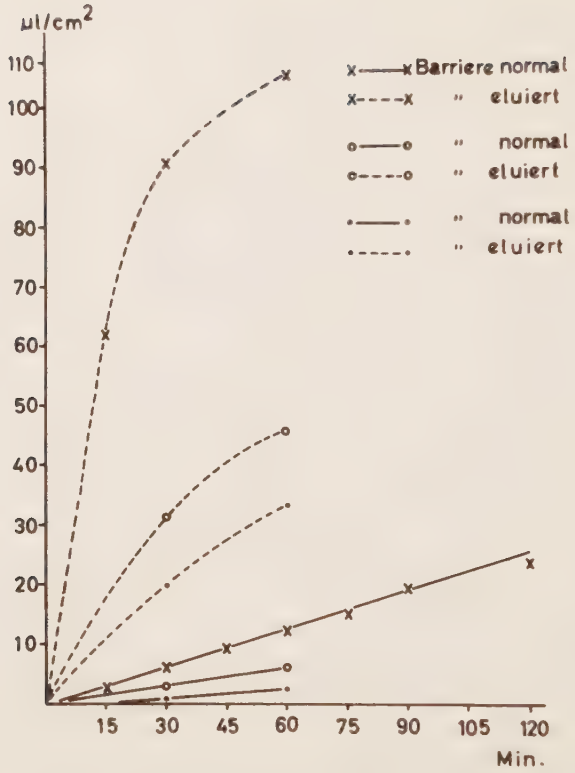


Abb. 19. Permeation von Tritiumwasser durch Barrierehäutchen vor und nach Extraktion mit Aceton.

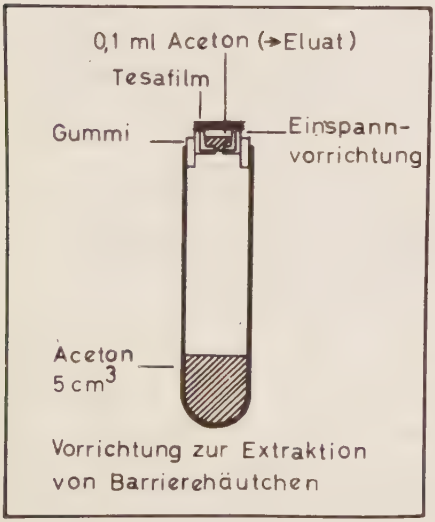
Versuch einer Methode zur Übertragung von mit Aceton gewonnenen Eluaten auf Kunststoffmembranen.

Die eindeutige Erhöhung der PZ durch die Acetoneinwirkung legte es nahe, durch Aufbringen des so gewonnenen Eluates auf eine natürliche oder künstliche Membran deren PZ zu erniedrigen. Zunächst mußte ein Material gefunden werden, welches nicht in Aceton löslich ist. Die sich mit ihren hohen Permeationsgrößen anbietenden Membranfilter sind in Aceton allerdings nicht beständig und kommen deshalb für die gewünschten Versuche nicht

in Frage. Die PZ von Polyäthylenmembranen hingegen änderte sich nicht innerhalb der normalen Fehlerbreite nach Behandlung mit Aceton. Es wurde deshalb für die Versuche 45 µ dicke Polyäthylenfolie als Trägersubstanz benutzt. Die Permeationszahl dieser Folie liegt im Mittel bei 6,1 µl/cm^2.h $\pm$ 2,4. Die Diffusionszahl beträgt 11,4 . 10^{-4} µl/cm.h.Torr.

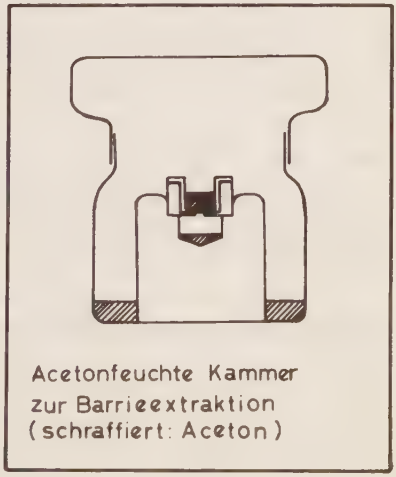
Die Methodik blieb leider unzureichend! Deshalb liegt kein eindeutiges Ergebnis vor.

Die Methoden der Eluatgewinnung können aus den Skizzen entnommen werden:



Vorrichtung zur Extraktion von Barrierehäutchen

Abb. 20.



Acetonfeuchte Kammer zur Barrieextraktion (schraffiert: Aceton)

Abb. 21.

I. Zu Abb. 20.
Die in Abb. 20 verdeutlichte Methodik scheiterte meist daran, daß das Aceton zu schnell verdunstete; der Acetondampf löste sich durch die Klebemasse des Tesafilms° hindurch.

II. Zu Abb. 21.
Auch mit der in Abb. 21 dargestellten Methode war es nicht möglich zu verhindern, daß sich nach einer gewissen Zeit verdampftes Aceton an den kälteren Stellen niederschlug, obwohl die gesamte Atmosphäre mit Acetondampf gesättigt war, und letztlich

im Raum über dem Barrierehäutchen kein Aceton mehr vorhanden war, was eine Eluatgewinnung praktisch unmöglich machte.

III. In einem dritten Versuch wurden große Barrierestücke in nicht eingespanntem Zustand in 100 bzw. 150 ml Aceton eluiert; später wurde das Eluat auf etwa 30 ml eingedampft und dann mit einer Tuberkulin-Spritze auf die eingespannte Polyäthylenmembran aufgetropft, und zwar so langsam, daß zwischendurch das Aceton verdunsten konnte. Mit dieser Methode, bei der das Eluat relativ großer Flächen auf recht kleine Flächen übertragen wurde, ergab sich nur in einem Fall eine eindeutige Abnahme der PZ von 11,2 auf 6,6 $\mu l/cm^2.h$ sowie ein mit der Lupe gut sichtbarer Niederschlag. - Die Mittelwerte von vier mit den drei genannten Methoden durchgeführten Versuchen ließen eine mittlere Abnahme der PZ von nur 0,8 $\mu l/cm^2.h$ erkennen, wobei zu sagen ist, daß mit den zwei zuerst genannten Methoden kaum eine Elution zustande kam. Für weitere Versuche dieser Art wäre ein anderes Lösungsmittel zu fordern, eventuell auch eine andere poröse, acetonbeständige Membran, die das Eluat aufnimmt. Außerdem sollte man versuchen, das Eluat auf die bereits eluierte Barriere wieder aufzutropfen, nachdem die PZ bestimmt worden ist.

ξ Ausschaltung von Fehlerquellen

Die hohen Permeationsuahlen für Barrierehäutchen legten den Verdacht nahe, daß die Einspannvorrichtung undicht sei, d.h. daß eine Diffusion von Wasser seitlich am Barrierehäutchen vorbei möglich sei. Um diesen Verdacht auszuschließen, wurden Teflonmembranen mit dem Durchmesser von 0,8 cm ausgestanzt und ihre Wasserdurchlässigkeit untersucht. Zum einen geschah das Einspannen wie üblich, zum anderen wurden die Membranen eingekittet. Die PZ betrug für die Teflonmembran im uneingekitteten Zustand 10,1, im eingekitteten Zustand 12,0 $\mu l/cm^2.h$. (Die Membranen waren aus einem größeren Stück ausgestanzt worden.)

b. Permeation von Wasserdampf durch Barrierehäutchen

Zur Methode:

Auch hier waren wiederum zwei durch das Barrierehautchen voneinander getrennte Räume oder Systeme notwendig. Das System der einen Seite wurde mit aktivem Wasserdampf beschickt, das der anderen Seite mit getrockneter bzw. Wasserdampf-gesättigter Luft.

Das Gas in beiden Systemen mußte eine meßbare Strömungsgeschwindigkeit haben; diese ließ sich mit den verwendeten Aquariumpumpen jedoch nicht einstellen, denn die Pumpen waren nicht mit einer Maßeinteilung versehen. Aus diesem Grunde mußten die Pumpen vor jedem Versuch mit einem Rotameter-geeichten Strömungsmesser neu eingestellt werden. Fast sämtliche Versuche wurden bei einer Luftgeschwindigkeit von 13,2 l/h durchgeführt.

α Diffusionskammer (s. Abb. 22)

Die in den folgenden Versuchen gebrauchte Diffusionskammer besteht aus zwei vollkommen sich gleichenden Räumen, zwischen die die zu untersuchende Membran eingespannt wird. Das Material der Kammern ist Plexiglas. Jede Kammer hat einen zu- und einen abführenden Weg. Die Entfernung der luftzuführenden V2A-Kanüle zur eingespannten Trennfläche kann reguliert werden.

β Versuchsanordnung (s. Abb. 23)

Auf einen spiralig aufgerollten Streifen Chromatographiepapier wurden 400 µl der Original-HTO-Lösung aufgetragen. Dieser Streifen wurde in einem beidseitig verschließbaren Spezialschliffgefäß untergebracht. Die eine Schliffhälfte war mit dem Pumpenausgang, die andere mit der V2A-Kanüle der Kammer I (radioaktive Kammer) verbunden. Der Ausgang dieser Kammer wiederum war an die Pumpe angeschlossen, so dass ein geschlossener Kreislauf entstand. Außerdem wurde ein Umgehungskreislauf geschaffen zu dem Zweck, daß sich im ersten System vor Versuchsbeginn ein Gleichgewicht einstellen konnte, ohne daß Tritiumdampf in den Hauptkreislauf gelangte. Das Wasserbad hatte den Dampfdruck der Wasserdampf-gesättigten Atmosphäre im Kreislauf zu regulieren.

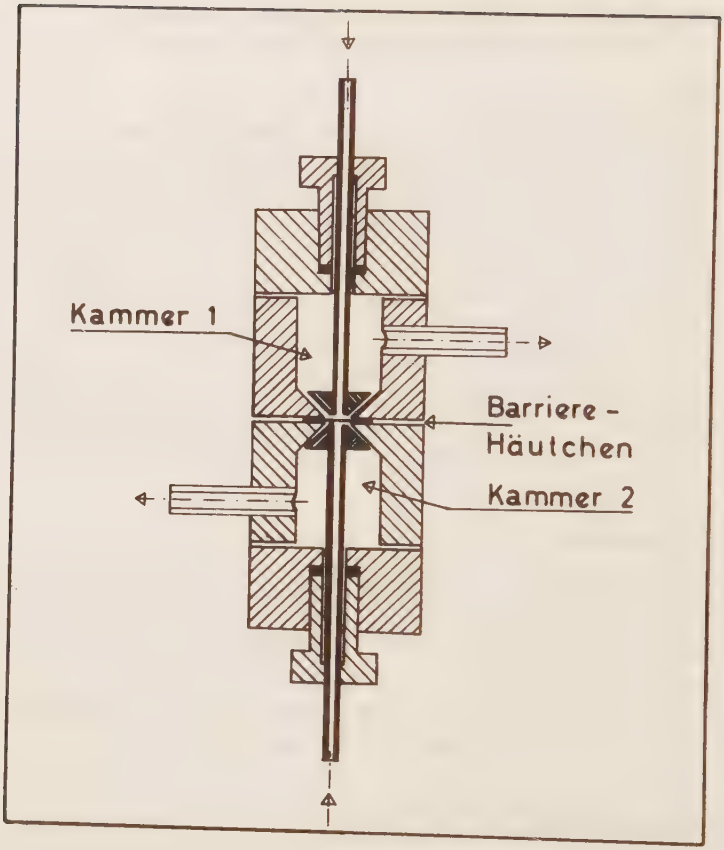


Abb. 22.

Das zweite, inaktive System wurde mit trockener oder feuchter Luft beschickt. Hier bestand die wichtigste Aufgabe im Ausfrieren des Wasserdampfes in zwei im System hintereinandergeschalteten Meßflaschen, die in einem offenen Dewargefäß standen, welches mit einem Gemisch aus Aceton und Trockeneis gefüllt war. Die zu- und ableitenden Metallröhren mußten aufgeheizt werden, um die Kondensation an diesen Stellen zu verhindern: Es wurde ein Draht von 10 Ohm Widerstand abgemessen und ein Teil davon, dessen Widerstand sich auf ca. 3,4 Ohm belief, um die zu- und abführenden Röhren gewickelt. Ein dem Stromkreis angeschlossener

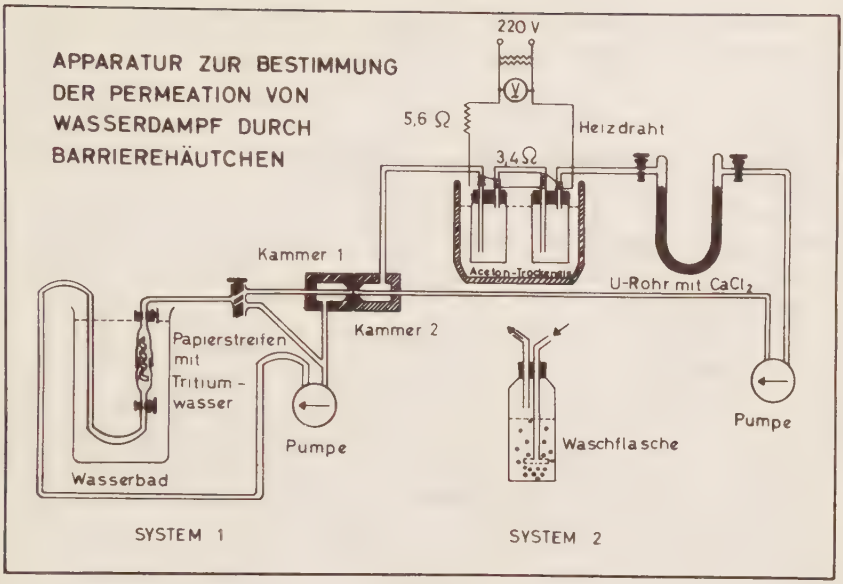


Abb. 23.

Regeltransformator wurde auf 9 - 13 Volt Spannung eingestellt, welche dem Heizdraht zugeführt wurde. An die Klemmen des Transformators war ein Spannungsmesser angelegt.

War für den Versuch Lufttrockenheit im zweiten System eine der Voraussetzungen, dann stand ein $CaCl_2$-gefülltes U-Rohr mit der zweiten Vorlage in Verbindung. Das U-Rohr war an die Pumpe angeschlossen. - Sollte im zweiten System eine annahernd Wasserdampfgesättigte Atmosphäre herrschen, so wurde vor dem Eingang der zweiten Kammer eine zur Hälfte mit Wasser gefüllte Waschflasche in den Kreislauf eingeschaltet. Auch hier erfolgte die Regelung des Dampfdruckes durch ein Wasserbad, das immer dieselbe Temperatur hatte wie das Wasserbad in System I.

Das $CaCl_2$-Rohr blieb bei allen Versuchen im Kreislauf, um eventuell nicht eingefrorene Anteile des aktiven Dampfes zu binden.

Der Strömungsmesser wurde jeweils kurz vor Versuchsbeginn in den Kreislauf eingeschaltet, jedoch nur vorübergehend, um die Strömungsgeschwindigkeit einzustellen.

Die Versuchsdauer betrug eine Stunde.
Versuchsgang und Berechnung sind anhand des Versuches Vd V erklärt.

γ Berechnung (als Beispiel Versuch Vd V)

Raumtemp.	24° C
Wasserbadtemp. (MW)	14° C
Dampfdruck	11,99 Torr
Luftgeschwindigkeit	
System I	13,2 l/h
System II	13,2 l/h
Heizung - Trafo	9 Volt
Barriere	
Abriß vom	25.6.65
Alter	2 Tage
Aufbewahrung	feuchte Kammer
Versuchsperson	J
Versuchsdauer	1 Stunde

Vd a und Vd b geben die in den zwei hintereinandergeschalteten Meßflaschen gemessenen Aktivitäten an:

	Imp/min
Vd a	32480
Vd b	9217
Summe	41697

Da anzunehmen ist, daß ein kleiner Teil des permeierten Tritiumwassers durch das $CaCl_2$ gebunden worden ist, und nicht in den Meßflaschen allein seinen Niederschlag gefunden hat, kann man durch Aufstellung einer Reihe mit Hilfe der aus a und b ermittelten Aktivitäten die tatsächliche Impulszahl errechnen:

Formel: $A = \sum n = \frac{a}{1 - q}$ $\qquad q = \frac{b}{a}$

$$q = \frac{9217}{32480} = 0{,}28$$

$$A = 45111$$

50 µl Standardvergleichsprobe ≙ c Imp
Die für die Standardvergleichsprobe gebrauchte Verdünnung ist eine Verdünnung des im Primärkreislauf verwendeten Original-Tritiumwassers von 1 : 57762.

50 µl orig. HTO ≙ c . v Imp

$\frac{50 \cdot A}{c \cdot v}$ µl ≙ A Imp

Imp = 45111 Durchtrittsfläche = 4,91 mm^2

folglich:

$\frac{50 \cdot 45111}{6314 \cdot 57762}$ = 0,00618 µl ≙ 0,12545 $\mu l/cm^2.h$

≙ 125,45 $\mu g/cm^2.h$

Versuchsergebnisse:

δ Versuchsreihen Vd und Vi

Bedingungen: Dampfförmige Phase gegen trockene Luft,
Luftgeschwindigkeit auf beiden Seiten der Barriere von 13,2 l/h,
Ein aus der durchschnittlichen Wasserbadtemperatur sich ableitender Dampfdruck um 11,5 Torr.

Tab. 14 gibt die gefundenen Permeationszahlen an. Vd und Vi werden in der zweiten Zeile der Tabelle gemeinsam aufgeführt. Vd und Vi unterscheiden sich darin, daß in der Versuchsreihe Vi (vier Versuche an der Barriere einer Versuchsperson) die Unterfläche des Barrierehäutchens der aktiven Kammer zugekehrt war. Der Vergleich mit den Ergebnissen von Vd ließ keine grundsätzlichen Unterschiede der PZ erkennen.

Anzahl der Versuche	Permeationszahl	Temp.	Dampfdruckdiff.
n	$\mu g/cm^2.h$	°C	Torr
14	116,2 ± 93,2	13,5	11,61
18	95,0 ± 98,8	13,25	11,42

Tab. 14. Permeation von Wasserdampf durch Barrierehautchen. Erste Zeile: Versuchsreihe Vd; zweite Zeile: Versuchsreihe Vd und Vi zusammengefaßt.

Die mittlere Permeationszahl aus den 14 Versuchen der Versuchsreihe Vd ist 116,2 ± 93,2 $\mu g/cm^2.h$ bei einem Dampfdruck von ca. 11,6 Torr. Das bedeutet pro Torr eine PZ von 10 $\mu g.cm^2.h$.

Es muß an dieser Stelle vermerkt werden, daß es außerordentlich schwierig ist, in einem Raum die absolute Feuchte zu erreichen. Die in Tab. 14 angegebenen Dampfdrucke beziehen sich jedoch auf eine relative Feuchte von 100%. Tatsächlich dürfte die Feuchtigkeit geringer gewesen sein; sie lag wahrscheinlich zwischen 90 und 100%, so daß die Diffusionszahl (DZ) eigentlich etwas größer ist als die, die man für die absolute Feuchte berechnet. Sie beträgt 1,5 . 10^{-5} µl/cm.h.Torr.

Die große Standardabweichung der Permeationszahl (s. Tab. 14) ist auf individuelle Unterschiede der Haut der einzelnen Versuchspersonen zurückzuführen. Das geht deutlich aus einer Zusammenstellung hervor, bei der die mittleren Werte der PZ für einzelne Versuchspersonen getrennt berechnet wurden (s. Tab.15). Die Standardabweichung ist hier viel kleiner.

n	Vers.-Person	$\mu g/cm^2.h$
4	J	22 ± 2,2
3	J	110 ± 18,7
4	JR	213 ± 108,0
5	D	32 ± 6,0

Tab. 15. Aufstellung der mittleren Permeationszahlen (Wasserdampf durch Barrierehäutchen) bei verschiedenen Versuchspersonen. n = Anzahl der Versuche.

Bedeutung der Luftgeschwindigkeit für die Permeation von Wasserdampf durch Barrierehäutchen.

Um den Einfluß der Luftgeschwindigkeit auf die Dampfpermeation festzustellen, wurde in System II die Geschwindigkeit der strömenden, trockenen Luft erhöht. Eine Erhöhung des Wasserdampfdurchtritts war die Folge. Tab. 16 und Abb. 24 zeigen, wie die PZ mit der Luftgeschwindigkeit ansteigt.

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß mit ansteigender Luftgeschwindigkeit die Hautwasserabgabe zunimmt (1a, 4, 17).

Luft-geschw.	Vd XII	Vd VII	Vd VIII	Vd IX	Vd VI
	PZ	PZ	PZ	PZ	PZ
l/h	$\mu g/cm^2.h$	$\mu g/cm^2.h$	$\mu g/cm^2.h$	$\mu g/cm^2.h$	$\mu g/cm^2.h$
0,0	36				
13,2	175	32 37 42	28	31 29 27	89
"					
27,6		73			152
38,4		70	49	43	209
48,6		74			227
57,0					192

Tab. 16. Verhältnis von Luftgeschwindigkeit und Permeationszahl (PZ) in fünf Versuchen. Versuchsbezeichnung in der ersten Zeile.

Versuchsreihe Vt - Änderung des Dampfdruckes im System I bei konstanter Luftgeschwindigkeit.

Der Versuch Vt I soll als Beispiel für die Erhöhung der Wasserdampfpermeation mit steigendem Dampfdruck dienen. Die Permeationszahlen findet man in Tab. 17; in Abb. 25 sind sie aufgetragen zur Dampfdruckdifferenz.

Die Permeationszahlen, die bei einer Wasserbadtemperatur gemessen wurden, die über der der mittleren Raumtemperatur von 22,5° C lag, bedürfen einer Korrektur, denn nur die aktive Lösung befand sich im Wasserbad (s. Abb. 23), das für die Regulation des Dampfdruckes bestimmt war; der übrige Raum hatte Zimmertemperatur, so daß dort eine Kondensation erfolgen mußte, und der tatsächlich an der Barriere wirksam werdende Dampfdruck niedriger war als der der Temperatur des Wasserbades bei ca. 100% relativer Feuchte entsprechende.

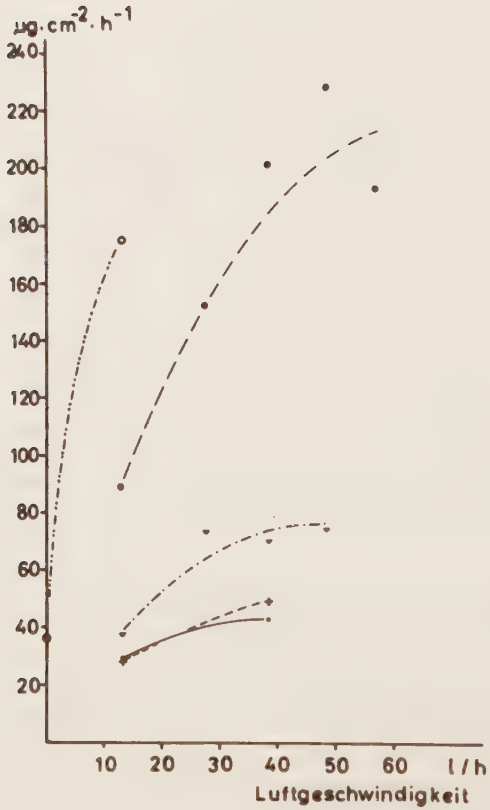


Abb. 24. Abhängigkeit der PZ von der Luftgeschwindigkeit (s. auch Tab. 16).

Vd XII	(Versuchsperson	P)	o–··–·–··–o
Vd VII	("	D)	▼–·–·–·–▼
Vd VIII	("	D)	+– – – – – – +
Vd IX	("	D)	•———————•
Vd VI	("	J)	•— — — — •

Wasserbad-temp.	Dampfdruck-diff.	PZ
°C	Torr	µg/cm^2.h
1,0	4,93	91
13,0	11,23	110
25,5	24,48	159
34,0	39,90	253

Tab. 17. Abhängigkeit der Wasserdampfpermeation durch Barrierehäutchen von der Dampfdruckdifferenz.

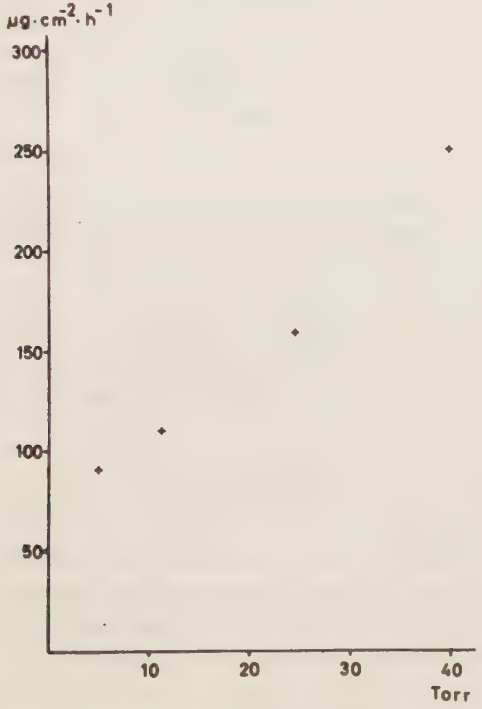


Abb. 25. Diffusion von Wasserdampf durch menschliche Barriere, aufgetragen zur Dampfdruckdifferenz.

ε Versuchsreihe Vw - Auf beiden Seiten der Barriere herrscht dampfförmige Phase. Die Luftgeschwindigkeit in beiden Systemen beträgt 13,2 l/h.

In Tab. 18 finden sich die Permeationszahlen für tritierten Wasserdampf durch Barrierehäutchen, die auf der inaktiven Seite mit Wasserdampf in Berührung standen. Die mittlere Permeationszahl aus einer Reihe von 9 Versuchen bei einem Dampfdruck von ca. 11 Torr in beiden Systemen beträgt 94 ± 64 $\mu g/cm^2.h$.

	PZ	Wasserbad-temp. bds.	Dampfdruck bds.
	$\mu g/cm^2.h$	^oC	Torr
n	9	9	9
	94 ± 64	12,4 ± 1,48	10,8

Tab. 18. Permeation von Wasserdampf durch Barriere, die bds. an eine dampfgesättigte Phase grenzt.

Ein einziger Wert dieser Versuchsreihe liegt extrem niedrig (PZ = 9 $\mu g/cm^2.h$). Vernachlässigt man ihn bei der Bestimmung des Mittelwertes, so erhält man eine mittlere PZ von 104,8 ± 44,2 $\mu g/cm^2.h$ = 9,7 $\mu g/cm^2.h.Torr$, ein Wert, der dem der Versuchsreihe Vd mit 10 $\mu g/cm^2.h.Torr$ sehr ähnlich ist, d.h., daß der Wasserdampf auf der inaktiven Seite praktisch keinen Einfluß auf die Permeation des Tritiumwasserdampfes hat.

c. Flächengewichtsbestimmung von Barrierehäutchen.

Methode:

Noch auf dem Tesafilm° klebend wurde die Fläche des Barrierehäutchens mit einem photographischen Vergrößerungsgerät um das 16- bzw. 25-fache vergrößert, das entworfene Bild mit dem Bleistift umrissen und die sich so ergebende Fläche mit dem Planimeter bestimmt. Es folgte das Ablösen des Barrierehäutchens mit Petroleum-Benzin und die Wägung der Membran. Aus den angegebenen Größen wurde das Gewicht der Barriere pro cm^2 errechnet. Die Gewichtsbestimmungen wurden unter verschiedenen Voraussetzungen

vorgenommen: sofort nach Verdunstung des Petrolbenzins, nach totaler Austrocknung und in einem Fall nach Aufbewahrung der Barriere in einer Atmosphäre, deren relative Feuchte annähernd 100% betrug.

Ergebnisse:

Versuchsperson u. Abrißstelle	Gewicht sofort nach d. Ablösen	Gewicht der getrockneten Barriere	Gewicht der Barriere bei ca. 100% rel. Feuchte
	mg/cm^2	mg/cm^2	mg/cm^2
JR - li. Unterarm	1,79	1,63	
JR - li. Unterarm	1,63	1,60	
P - li. Unterarm	1,92	1,69	
D - li. Unterarm	3,20	2,89	4,57

Tab. 19. Flächengewichte von Barrierehäutchen.

In Tab. 19 findet sich eine Zusammenfassung der Flächengewichte.

STÜPEL et al. (65) geben für das Gewicht der getrockneten Barriere 0,6 - 1,4 mg/cm^2 an; auch sie stellten erhebliche Schwankungen im Barrieregewicht fest.

Vom Flächengewicht der Barriere kann auf ihre Dicke geschlossen werden, wenn man die Dichte von Eiweißverbindungen, die zwischen 1,33 und 1,43 liegt, bei der Berechnung zu Hilfe nimmt. Die Dicke der Barriere beträgt nach dieser Berechnung bei der Versuchsperson JR etwa 12,3 µ, bei der Versuchsperson P etwa 13,9 µ. Die wahre Dicke der Barrierehäutchen dürfte allerdings noch über die angegebenen Werte hinausgehen, da die zwischen den Zellen befindlichen Lufträume z.B. nicht berücksichtigt wurden. Man kann mit einer Dicke der Barrierehäutchen um 15 µ rechnen.

d. Zur Struktur der Barriere

Der gröbere Bau der Barriere wird veranschaulicht durch die in Abb. 26, 27 und 28 wiedergegebenen Photographien, bei denen es sich um Negativaufnahmen der auf dem Tesafilm° haftenden Barriere handelt, die mit Hilfe eines photographischen Vergrößerungsapparates im Durchlichtverfahren hergestellt wurden. In Abb. 27 und 28 grenzt eine helle Zeichnung polygonale Felder ab; bei dieser Zeichnung soll es sich nach STÜPEL et al. (65) um Faltungen der Barriere handeln, die sich bis in den Zellbereich hinein fortsetzen sollen; die hier sichtbare grobe Felderung ist durch Dehnen der Barriere zum Verschwinden zu bringen. In Abb. 28 sind die doppelt konturierten Haare zu erkennen, die in kleine trichterförmige Vertiefungen übergehen. Bei den ringförmigen Verdichtungen der Barriere, die meist in der Mitte eines von Falten begrenzten Feldes gelegen sind, handelt es sich wahrscheinlich um Schweißdrüsenausführungsgänge (s. Abb. 28).

III. DISKUSSION

A. Zur Methodik

Abrisse

Über die Dicke der Barriere liegen unterschiedliche Angaben vor (s.o.). Sie liegt wahrscheinlich in einem Größenbereich von 10 Mikron. Auch die Anzahl der Vorfeldschichten, die erforderlich ist, um mit wiederholten Klebefilm - Abrissen das Strat. corn. conj. zu erreichen, wird unterschiedlich angegeben:

SZAKALL (66) 8 - 13
MARZULLI (44) 4 - 6
KLIGMAN (40) 3 - 5, abhängig von der Zeit, die der Klebestreifen auf der Hautoberfläche gelegen hat.

Die in den eigenen Versuchen ermittelte Anzahl der erforderlichen Abrisse lag zwischen 7 und 14; jedoch konnte in etlichen Fällen schon nach dem dritten oder vierten Abriß ein Barrierehäutchen abgezogen werden.

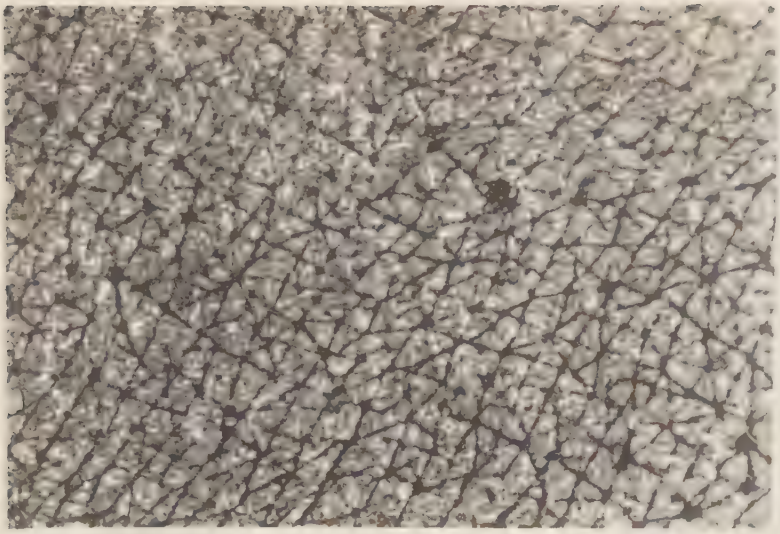


Abb. 26. Hornpartikel des Strat. corn. disj.. Photographie eines 11-fach vergrößerten Abrisses.

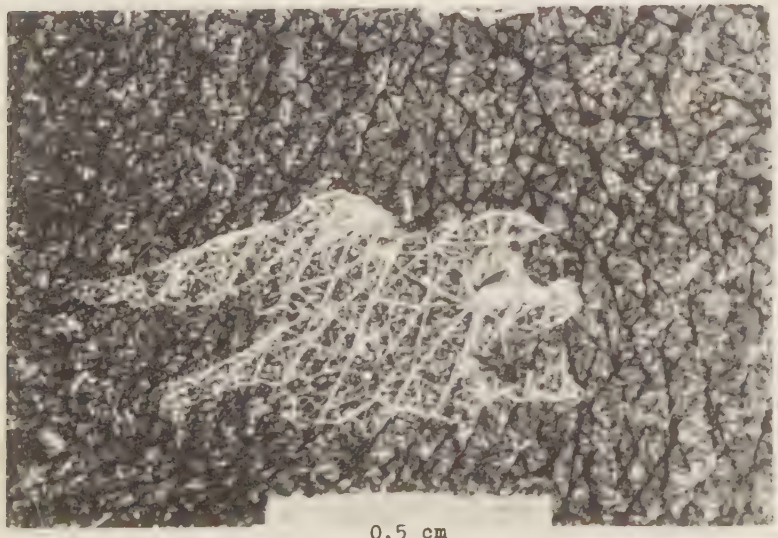


Abb. 27. Photographie eines Barrierehautchens samt der auf dem Tesafilm® klebenden Hornpartikel. 11-fache Vergrößerung.

0,5 cm

Abb. 28. Photographie eines noch auf dem Klebestreifen haftenden Barrierehäutchens, 8-fache Vergrößerung. Der Abriß wurde am linken Unterarm vorgenommen. In Bildmitte das Barrierehäutchen umgeben von Hornpartikeln. Die unterhalb des Barrierehäutchens sich anschließende dunklere Fläche kennzeichnet einen Bezirk, wo etwa 24 Stunden zuvor ein Barrierehäutchen entfernt worden war; hier zeichnet sich der Regenerationsprozeß der Barriere ab.

a = Barrierehäutchen
b = Hornpartikel
c = Haar
d = Schweißdrüsenausführungsgang

Übereinstimmend mit TREGEAR (77) stellte ich fest, daß bei etwa 30% der Versuchspersonen gar kein Barrierehäutchen gewonnen werden kann; bei diesen Versuchspersonen sind etwa 20 Abrisse notwendig, um auf die glänzende Schicht zu stoßen, von der sich mit Hilfe des Klebestreifens dann keine Partikel mehr abtragen lassen.

Auch TREGEAR beobachtete, daß man die Barrierehäutchen leichter gewinnen kann, wenn man die Haut vorher unter einem wasserundurchlässigen Verschluß Feuchtigkeit speichern läßt. Wahrscheinlich beruhte auch die Methode von BUETTNER (15) auf dieser Erkenntnis, welcher nach Entfernung der dissoziierten Partikel der Hornschicht den Klebestreifen einige Stunden auf der Haut beließ, bevor er ihn entfernte.

Sämtliche Autoren lösen die Membran mit dafür geeigneten Lösungsmitteln vom Klebestreifen (15, 44, 66). Mir schien die Methode einer mechanischen Ablösung der Barriere mittels einer Splitterpinzette geeigneter zu sein, wodurch von vornherein die Möglichkeit einer chemischen Veränderung der Barriere ausgeschlossen wurde.

MARZULLI (44) behauptet, daß nach Entfernung des Barrierehäutchens ein dünner Anteil des Strat. corn. conj. wegen seiner festen Verbindung mit dem Strat. granulosum auf diesem - möglicherweise durch Spaltung des Conjunctum - haften bleibt.

An der von SZAKALL entwickelten Abrißmethode übt KLIGMAN (40) heftige Kritik, die sich auf eigene Beobachtungen gründet: KLIGMAN konnte in den verschiedensten Höhen der Hornschicht in Abhängigkeit auch vom angewandten Druck und der Dauer, die der Klebestreifen liegen blieb, Barrierehäutchen entfernen; in manchen Fällen gelang es ihm sogar, zwei getrennte, übereinanderliegende Barrieren abzureißen, oder er konnte, nachdem er bereits eine zusammenhängende Membran abgerissen hatte, noch 6 bis 10 einzelne Hornzellschichten abtragen. Bei meinen Versuchen konnte ich diese Beobachtung nicht machen. (KLIGMAN hat anscheinend mit den verschiedenen Barrierehäutchen keine Permeationsversuche angestellt, um in ihrem Verhalten z.B. Wasser gegenüber Unterschiede aufzuweisen.) KLIGMAN gibt an, daß die Zahl der Zellen, die man beim ersten Abriß entfernt, vom Druck abhängt; außerdem teilt er mit, daß die Zahl der Zellen, die mit jedem Abriß entfernt werden, von der Oberfläche zur Tiefe hin

abnimmt, weil der Kohäsionsgradient in gleichem Maße zunimmt; er hat sein Maximum an der Basis des Strat. corneum erreicht. Der Autor folgert daraus, daß zwar parallel zu diesem Kohäsionsgradienten der (funktionelle) Barrieregradient von oben nach unten ansteigt, daß jedoch das Vorhandensein einer unabhängigen, isolierbaren Membran an der Basis des Stratum corneum, die allein für die Behinderung des Wassertransportes verantwortlich ist, unwahrscheinlich sei; nicht nur die SZAKALLsche Barriere, sondern sämtliche Schichten des Strat. corneum trügen zur Barrierefunktion bei.

Eine Reihe von Ergebnissen anderer Autoren scheint jedoch die Ansichten KLIGMANs zu widerlegen. So schreibt z.B. BLANK (5), daß die Hautwasserabgabe während der ersten 8 Abrisse konstant ist, um erst bei weiteren Abrissen steil anzusteigen. SZAKALL (67) belegte mit Versuchen, daß die Hautwasseraufnahme erst nach Entfernung der Barriere um das Doppelte und mehr zunimmt, und daß das Stratum corn. disj. als Wasserspeicher, nicht aber als Durchtrittshindernis für Wasser in Frage kommt. MALI (41) errechnete für isolierte Epidermis und für Barrierehäutchen fast identische Permeationszahlen. Auch DIRNAGL (25) kommt zu ähnlichen Ergebnissen: Nach seinen Messungen sind die Durchtrittszahlen von tritiertem Wasser in Gewebe und von tritiertem Wasserdampf in Wasser mit einem Barrierehäutchen als Trennfläche gleich groß.

Alle diese Ergebnisse sprechen dafür, daß das Strat. corn. conj. der Wasserpermeation den größten Widerstand entgegensetzt, dem gegenüber der des Strat. corn. disj. praktisch zu vernachlässigen ist.

Erwähnenswert sind die von KLIGMAN (40) u.a. empfohlenen, ganz anders arbeitenden Methoden zur Präparation der gesamten Hornschicht einschließlich des Strat. corn. disj.:

1.) Zunächst sei die Methode genannt, bei der man von autoptisch oder intra operationem entnommenen Spalt- oder Vollhautlappen ausgeht. In vitro wird zuerst die Epidermis isoliert, indem man die Haut Ammoniumdämpfen bzw. einer Temperatur von 60° C aussetzt. Die Hornschicht selbst kann erst nach Inkubation der Epidermis in einer verdünnten Trypsinlösung abgehoben werden. Die Methode der Trypsinverdauung wurde auch von ONKEN et al. (49) angewandt, um reines Strat. corneum zu erhalten. Diese

Autoren verglichen histologische Bilder von durch Abrisse gewonnenen Membranen mit solchen, die durch Trypsinverdauung zustande gekommen waren und erkannten, daß die Hornschicht durch die Abrißmethode viel ungleichmäßiger abgehoben wird als bei der Trypsinverdauung. Dennoch wurde in den eigenen Versuchen der Abrißmethode der Vorzug gegeben, um eine mögliche Beeinflussung der Barriereeigenschaften durch Trypsin zu vermeiden.
2.) Eine Methode, die ohne weiteres in vivo zur Anwendung kommen kann, ist das Ablösen der Hornschicht mit Hilfe von Cantharidin, welches, in einer 2%igen Acetonlösung auf die Hautoberfläche gebracht, nach 8- bis 10-stündiger Einwirkung unter einem wasserdichten Verband zur Bildung einer intraepidermalen Blase führt, die durch allseitiges Umschneiden mit einer Schere entfernt und dann beliebigen Versuchen unterzogen werden kann. Es muß der Einwand erhoben werden, daß durch diese Prozedur eine Veränderung der Hornschicht hervorgerufen werden könnte, die man der Einwirkung des Cantharidins, der Einwirkung des flüssigen Blaseninhaltes oder dem Prozeß der Ablösung selbst zuschreiben müßte. Wegen der nachhaltigen Folgen für die Versuchsperson (Abheilung mit Hautveränderungen) sollte Cantharidin nicht angewandt werden.

B. Zu den eigenen Ergebnissen

1.) Diffusion von Wasser und Wasserdampf durch Strat. corn. conj.

Ausgangspunkt einer kritischen Betrachtung der eigenen Ergebnisse sollen die in Tab. 20 zusammengestellten Permeationszahlen von Wasser bzw. Wasserdampf durch isolierte Barrierehäutchen sein bei einer auf 1 Torr umgerechneten Dampfdruckdifferenz; die einzelnen Autoren bedienten sich allerdings nicht identischer Methoden: DIRNAGL (25) arbeitete mit Tritium-markiertem Wasser; die von BUETTNER (15), MALI (41) und SZAKALL (71a) errechneten Durchtrittszahlen beruhen auf Gewichtsdifferenzbestimmungen. Die drei zuletzt genannten Autoren spannten die Membran über zur Hälfte oder höher mit Wasser oder - zur Erreichung eines bestimmten Dampfdruckes - mit verschiedenen Lösungen gefüllte Gefäße, wobei die Membran in den meisten Versuchen keine Berührung mit dem Wasser oder der Lösung hatte, ein Faktor, der MALI

	Dampfdruck-differenz	PZ	
	Torr	$\frac{\mu g}{cm^2 . h}$	$\frac{\mu g}{cm^2 . h . Torr}$
DIRNAGL (25)			
Wasser ⟶ Wasserdampf	17	540	32
Wasserdampf ⟶ Wasser	11	450	41
BUETTNER (15)			
Wasserdampf ⟶ Wasserdampf	genaue Angaben fehlen		290 (r.F.hoch) 40 (r.F.niedrig)
MALI (41)			
Wasserdampf ⟶ trockene Atmosphäre	ca. 45	ca.1000	ca.22
SZAKALL (71a)			
Wasserdampf (r.F. etwa 100%) ⟶ Wasserdampf (r.F. = 60%)	8	150	19
EIGENE MESSUNGEN			
Wasser ⟶ Wasser	24	13200	550
Wasserdampf (r.F. etwa 100%) ⟶ trockene Atmosphäre	11,6	116	10
Wasserdampf (r.F. ca. 100%) ⟶ Wasserdampf (r.F. ca. 100%)	10,8	105	9,7

Tab. 20. Permeation von Wasser bzw. Wasserdampf durch isolierte Barrierehäutchen. PZ = Permeationszahl, r.F. = relative Feuchte, - - - - = Barrierehäutchen.

zufolge für die Größe der Wasserpermeation nicht ausschlaggebend sein soll. Die relative Feuchte ober- und unterhalb der Membran sowie die Temperatur waren regulierbare Größen, aus denen sich die Dampfdruckdifferenz ableiten ließ.

SZAKALL (71a) bestimmte bilanzmäßig den Wasserdurchtritt durch Barrierehäutchen. Er wählte die Versuchsbedingungen so, daß sich auf der einen Seite der Barriere Wasser, auf der anderen Seite Luft befand, deren Feuchtigkeitsgehalt variiert werden konnte. Steigerte man die relative Feuchte von 0 auf 100% bei konstanter Temperatur, so ging der Wasserdurchtritt von 1,6 mg/cm^2.h auf 0 mg/cm^2.h zurück, gleichgültig, ob die Unterseite der Barriere mit dem Wasser oder nur mit den Wasserdämpfen in Berührung stand. (Aus einer von SZAKALL angegebenen Kurve ergibt sich für eine relative Feuchte von 60% und Zimmertemperatur ein Wasserdurchtritt von 0,67 mg/cm^2.h (d.h. eine Diffusion von ca. 85 µg/cm^2.h.Torr); in der unmittelbar folgenden Tabelle derselben Arbeit (65) ist aus unveröffentlichen Versuchen von SZAKALL ein Wert von nur 0,15 mg/cm^2.h (s. auch Tab. 20) angegeben. Ob die Unterschiede der Permeationszahlen durch Differenzen in der Methodik zustande kommen, ist nicht ersichtlich.)

Es soll an dieser Stelle auch auf die Höhe des Wasserdurchtritts durch verschiedene Epidermisschichten in vitro eingegangen werden; SZAKALL spannte die Membran, die zu untersuchen war, über ein halb mit Wasser gefülltes Gefäß; auf der anderen Seite der Membran herrschte eine mittlere Feuchte von 60%; alle Versuche wurden bei Zimmertemperatur durchgeführt. Die von der Cutis (Corium) abgetrennte Epidermis läßt 0,13, die Barriere allein 0,15 mg/cm^2.h Wasser durchtreten, was bedeutet, daß der wesentliche Anteil der Hemmung des Wassertransportes in der Barriere lokalisiert sein muß. Für die Cutis allein ist die Durchtrittszahl bedeutend größer, sie beträgt 8,19 mg/cm^2.h. Die mit Wasser extrahierte Barriere, die durch den Prozeß der Elution 42% ihres Gewichtes verliert und außerdem infolge einer damit verbundenen Entfaltung an Fläche zu- und an Dicke abnimmt, läßt mehr als das Doppelte (0,35 mg/cm^2.h) an Wasser hindurchdiffundieren.

Die Gesamthaut von Leichen läßt unerwarteterweise zehnmal mehr Wasser permeieren als die isolierte Barriere, also 1,65 mg/cm^2.h, was SZAKALL zufolge bedeutet, daß die feuchten Zellagen der Epidermis sowie die Cutis den Wasserdurchtritt mit-

bestimmen; für diese Annahme sprechen auch die hohen Durchtrittszahlen, die gemessen wurden, als man künstlich Cutis mit Barriere überzog; die Permeationszahl war jetzt 20 mal größer als die für Barriere allein (3,14 mg/cm^2.h). SZAKALL macht das größere Gefälle der Wassermengen zwischen der wasserreichen Cutis und der Barriere für die hohen Durchtrittszahlen verantwortlich, wohingegen das Gefälle bei den Versuchen mit der Barriere allein viel geringer war, weil eine feuchte Luftschicht zwischen Wasseroberfläche und Diffusionsmembran geschaltet war.

Von den in Tab. 20 dargestellten Angaben einiger Autoren über die Permeation von Wasser bzw. Wasserdampf durch Strat. corn. conj. sind die Ergebnisse von DIRNAGL (25) besonders wichtig, weil er bei seinen Untersuchungen ebenfalls Tritium-markiertes Wasser verwendete und demnach ebenso wie ich die nur in einer Richtung sich vollziehende Wasserpermeation messen konnte. Die Permeationszahlen derjenigen Autoren, die wie z.B. SZAKALL (71a) und BUETTNER (15) mit der Gewichtsdifferenzbestimmung arbeiteten, sind zum Vergleich nicht ohne weiteres hinzuzuziehen, denn eine Gewichtsdifferenz wird immer nur dann meßbar sein, wenn auf beiden Seiten der trennenden Membran eine Dampfdruckdifferenz besteht; besteht sie nicht (wenn z.B. beide Seiten wie in der Versuchsreihe VC mit Wasser in Berührung stehen), kann mit Hilfe der Gewichtsdifferenzbestimmung eine Diffusion von Wasser nicht erfaßt werden. Mit der Gewichtsdifferenzbestimmung können nur Bilanzwerte der Wasserpermeation angegeben werden; es ist aber nicht möglich, gerichtete Teilvorgänge zu verfolgen.

DIRNAGL (25) gibt für die Tritiumwasser-Permeation durch Barriere von Wasser in Wasserdampf eine Größe von 32 µg/cm^2.h.Torr an, für Wasserdampf in Wasser eine Größe von 41 µg/cm^2.h.Torr; die Permeation von Wasser in Gewebe beträgt ebenfalls 41 µg/cm^2.h.Torr. Für den Fall, daß die Barriere beiderseits mit Wasser in Berührung steht, fand ich eine 14 mal größere Wasserpermeation (550 µg/cm^2.h.Torr), und für den Fall, daß die Barriere nur mit Wasserdampf in Berührung steht, eine 4 mal kleinere Permeationszahl (10 µg/cm^2.h.Torr) als DIRNAGL.

Man kann aus diesen Ergebnissen folgern, daß die Wasserpermeation durch das Strat. corn. conj. um so größer ist, je engeren Kontakt es mit dem Wasser hat; die niedrigsten Wasserdurchtrittszahlen ergeben sich bei beidseitigem Kontakt der Barriere

mit wasserdampfhaltiger Luft; höhere bei einseitiger Berührung mit Wasser - wenn auf der anderen Seite Wasserdampf ist -, die höchsten bei beidseitigem Kontakt mit Wasser.

Was ist die Ursache der so viel höheren Wasserpermeation, wenn die Barriere ganz vom Wasser umgeben ist? Warum zeigt sie in diesem Fall eine herabgesetzte Barrierefunktion, d.h. niedrigere Durchtrittszahlen?

a. Durch den direkten Kontakt mit Wasser kommt es sehr wahrscheinlich zu einer Elution von Barriereinhaltsstoffen. Nach STÜPEL et al. (65) sinkt das Gewicht der Barriere bei Elution mit Wasser um 42%, und man beobachtet an der mit Wasser eluierten Barriere eine Steigerung der Durchlässigkeit für Wasser um das Doppelte. Außerdem findet bei einer Extraktion mit Wasser eine Entfaltung der Barriere statt, wobei die grobe Felderung z.T. verschwindet und die Membran dünner und damit wahrscheinlich durchlässiger wird.

b. Weiterhin ist die Möglichkeit der Permeation von Wasser durch kapillare Kräfte denkbar: STÜPEL et al. (65) konnten im Phasenkontrastmikroskop und im Elektronenmikroskop sehen, daß die Hornzellen und ebenso größere Einheiten der Barriere gefaltet sind. (Die gröbsten Faltungen bekommt man als Felderung an der Hautoberfläche zu Gesicht.) Die Faltenbildungen sollen Schläuche, Taschen und feinste Gänge bilden, durch die die verschiedensten gelösten Substanzen hindurchwandern können. Jedoch wird wahrscheinlich durch den außerordentlich hohen Lipoidgehalt der Barriere (2/3 - 3/4 der extrahierbaren Lipoide der Hornschicht befinden sich in dieser Schicht) eine kapillare Wirkung auf das Wasser verhindert.

c. Es ist zu berücksichtigen, daß zweifellos der pH-Wert dadurch verändert wird, daß wasserlösliche hygroskope Stoffe aus der Barriere herausgelöst werden, und das andere strukturgebundene Substanzen der Barriere Wasser aufnehmen. Dadurch nähert sich die sonst relativ stark saure Reaktion der Barriere dem Neutralpunkt. (In welchem Maße eine pH- Verschiebung stattfindet, bedarf noch einer genauen Untersuchung.) Durch die pH-Verschiebung kommt eine Veränderung des Quellungsstatus der Barriere-Eiweiße zustande, die wiederum eine Erhöhung der Barriere-Durchlässigkeit nach sich zieht.

d. Ob die Schweißdrüsenausführungsgänge bei der erhöhten Wasserdiffusion eine Rolle spielen, ob sie zuquellen, ob sie geöffnet bleiben oder ob sie sich über ihr normales Maß hinaus erweitern, ist nicht bekannt. Die Angaben darüber sind widersprüchlich (40, 41).

e. Es ist denkbar, daß die Barriere bei direkter Berührung mit Wasser deshalb erhöht wasserdurchlässig ist, weil nach Auffüllung ihrer zunächst lufthaltigen Poren mit Wasser ihr Diffusionswiderstand herabgesetzt wird. Außerdem werden die Poren durch eine allseitig herrschende hohe Feuchtigkeit wahrscheinlich erweitert; darauf weisen schon Versuche BUETTNERs (15) hin, der den Einfluß verschieden großer relativer Feuchte auf die Wasserdampf-Permeation berechnete.

f. Ein Problem, daß in diesem Zusammenhang noch zu untersuchen wäre, betrifft die Benetzbarkeit der Barriere im Vergleich zur Benetzbarkeit der Hautoberfläche. Unterschiede hinsichtlich der Benetzbarkeit könnten sich allein aus der verschiedenen Morphologie und der anders gearteten Lipoidzusammensetzung der beiden Schichten ergeben.

In der Problemstellung war die Frage aufgeworfen worden, ob die in vitro untersuchte Barrierehaut für den Wassertransport das Durchtrittshindernis darstellt, welches man aus den Versuchen in vivo für eine oberhalb des Stratum granulosum gelegene Schicht annimmt.

Man muß zugeben, daß das Barrierehäutchen, von KLIGMAN (40) gewissermaßen als Kunstprodukt betrachtet, der Beeinflussung durch seine natürliche Umgebung entzogen ist. Die über und unter dem Strat. corn. conj. gelegenen Schichten, Strat. corn. disj. und Strat. granulosum, haben ihren relativ konstanten Feuchtigkeitsgehalt und die für sie charakteristische Reaktion; der pH-Wert ober- und unterhalb der Barriere ist immer höher als der der Barriere selbst (71). Das sind Faktoren, die in den eigenen in-vitro-Versuchen nicht berücksichtigt wurden; doch sollte man künftig versuchen, die Verhältnisse in vivo weitestgehend nachzuahmen. - Es ist kaum abschätzbar, ob und wie das Barrierehäutchen trotz seiner Widerstandkraft durch die mechanische Beeinflussung bei den Abrissen und während des Ablösens vom Klebestreifen verandert wird. Solche möglichen Beeinflus-

sungen der Barriereeigenschaften fordern eine kritische Betrachtung der Ergebnisse und eine nicht bedenkenlose Übertragung auf die Verhältnisse in vivo. - Trotz dieser Einwände kann allein aus den Versuchsergebnissen DIRNAGLs und aus den eigenen Resultaten Folgendes geschlossen werden:

1. Der in vivo erforschte Prozeß der Permeation von tritiertem Wasser durch Stratum corneum hindurch in das Gewebe hinein entspricht quantitativ dem Prozeß in vitro, bei dem tritierter Wasserdampf durch Barriere hindurch in Wasser (bzw. tritiertes Wasser durch Barriere hindurch in Wasserdampf) permeiert; denn die Permeationszahlen stimmen relativ gut überein (etwa 40 $\mu g/cm^2$.h.Torr). Demnach spielt die Barriere die Hauptrolle bei der Begrenzung der Wasserpermeation durch die Haut.

2. Weder die Permeation von tritiertem Dampf durch die Barriere in dampfförmige Phase noch die Permeation von tritiertem Wasser durch die Barriere in Wasser sind der Wasserpermeation in vivo vergleichbar: Im ersten Fall scheint die Barriere einen geringeren, im zweiten Fall einen weitaus größeren Widerstand zu haben als in vivo.

Es sei noch einmal darauf hingewiesen, daß bei sehr vielen Personen gar keine Barrierehäutchen abgetragen werden können, was entweder bedeuten kann, daß keine Barriere vorhanden ist, oder daß die Kräfte, die ein vorhandenes Conjunctum zusammenhalten, den Kraften nicht standhalten können, die beim Abriß auf sie einwirken. Daß das erstere nicht der Fall sein kann, bewiesen immer wieder Versuche in vivo, bei denen bei Entfernung der tief gelegenen Epidermisschichten die Hautwasserabgabe schlagartig anstieg, ob sie als zusammenhängende Membran entfernt worden waren oder nicht (4, 47, 83).

Die von mir angegebenen Größen der Wasserpermeation gelten nur für die Barriere an der Volarseite des Unterarmes; sie sind nicht ohne weiteres auf die Barrieren anderer Körperregionen übertragbar, denn man stellte je nach Herkunft der Barrieren beträchtliche Unterschiede in der Durchlässigkeit für Wasser fest. Nach SMITH et al. (59a) handelt es sich dabei anscheinend um funktionelle Unterschiede, da man histologisch keine nennenswerten Unterschiede nachweisen kann.

Leider konnte das Verhältnis von Barrieredicke und Wasserpermeation experimentell nicht ermittelt werden. Nach MALI (41) sollen sich die beiden Größen umgekehrt proportional zueinander verhalten. Es fehlt bisher eine Methode zur exakten Messung der Barrieredicke, die gleichzeitig so schonend sein muß, daß dieselbe Barriere noch zur Permeationsbestimmung verwendet werden kann. Mit dieser genau arbeitenden Methode könnte man feststellen, ob individuelle Unterschiede der Wasserpermeation bei einzelnen Versuchspersonen, - wie sie sich bereits aus meinen Versuchen ergeben haben (s. S. 70), - auf Unterschiede der Dicke oder andere Barriereeigenschaften zurückzuführen sind.

In den eigenen Versuchen, in denen die Barriere nur mit Wasserdampf Kontakt hatte, fand sich die sehr geringe Permeation von 10 $\mu g/cm^2$.h.Torr. Ein Herauslösen hygroskoper Substanzen konnte nicht oder nur in sehr geringem Ausmaß erfolgen. Anders als bei der direkten Berührung der Barriere mit Wasser trat auch kein Gewichtsverlust durch Elution ein. Trotzdem waren auch hier Entfaltung und Quellung des Strat. corn. conj. möglich, wahrscheinlich jedoch in weit geringerem Maße als bei der wasserbedeckten Barriere.

2. Abhängigkeit der Wasserdampfpermeation von der Dampfdruckdifferenz.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren (12, 15, 53, 65, 78) fand ich, daß die Wasserdampfpermeation mit der Dampfdruckdifferenz ansteigt. Die Abhängigkeit der Wasserdampfpermeation von der Dampfdruckdifferenz konnte leider nicht exakt bestimmt werden (s. S. 71), weil keine Methodik zur Verfügung stand, die mit ausreichender Genauigkeit arbeitete. Die Methode muß dahingehend verändert werden, daß der Raum, in dem sich der radioaktive Wasserdampf befindet, überall dieselbe Temperatur hat und eine Kondensation des Dampfes ausgeschlossen werden kann. Nur dann kann eine Aussage über den tatsächlich in diesem Raum wirksamen Dampfdruck gemacht werden. Dasselbe gilt für den Fall, daß auch auf der anderen Seite der Barriere eine dampfförmige Phase herrscht.

Es kann keine Gesetzmäßigkeit abgeleitet werden, weil nur ein Versuch dieser Versuchsreihe auswertbar war. Versucht man, für

diesen Versuch die durch die Methodik verfälschte Dampfdruckdifferenz mittels einer groben Abschätzung zu korrigieren, so beträgt die Wasserdurchtrittszahl für 5 Torr 62, für 10 Torr 110, für 15 Torr 140 und für 20 Torr 160 $\mu l/cm^2.h$. Hieraus ergibt sich als wahrscheinlichste Abhängigkeit eine ungefähre Proportionalität zwischen Dampfdruckdifferenz und Wasserdampfdurchgang, solange keine wesentlichen Veränderungen des Wassergehaltes der Barrierehäutchen auftreten.

3. Wasserdampfpermeation in Abhängigkeit von der Luftgeschwindigkeit

BERENSON und BURCH (1a), BLANK (4) und auch BURCH und WINSOR (17) konnten eine Erhöhung der Hautwasserabgabe mit steigender Luftgeschwindigkeit messen. In den eigenen Versuchen war die Erhöhung der Luftgeschwindigkeit im primär trockenen Raum mit einem erhöhten Dampfdurchtritt durch das Barrierehäutchen verbunden. Auch hier kann wegen der wenigen Versuche keine detaillierte Gesetzmäßigkeit abgeleitet werden. Die Versuche sprechen jedoch dafür, daß die Abhängigkeit des Dampfdurchtritts von der Luftgeschwindigkeit nicht linear ist. Mit der Steigerung der Luftgeschwindigkeit um gleiche Beträge scheint der Dampfdurchtritt besonders bei dünnen Membranen anfänglich stark zuzunehmen (in einigen Fällen hat die Verdoppelung der Luftgeschwindigkeit zunächst eine Verdoppelung der Durchtrittszahl zur Folge); später wird die Zunahme der Dampfpermeation immer geringer und scheint einem Grenzwert zuzustreben.

4. Wasserdiffusion durch Kallus vom Fuß

Die absolute Größe der Wasserpermeation durch Kallus vom Fuß konnte zwar ohne Schwierigkeiten berechnet werden, jedoch fehlte wie für die Versuche mit Barriere vom Unterarm eine exakte Methode zur Bestimmung der Dicke des Kallus (s.o.), die jedem Versuch hätte vorausgehen müssen. Auf diese Weise hätte man für jede untersuchte Hornmembran die Diffusionszahl ($\mu g/cm.h.Torr$) angeben können. Die Dicke der Hornmembranen variierte wahrscheinlich ziemlich stark, weil die Schnitte von Hand mit der Rasierklinge durchgeführt wurden. Es sollte bei weiteren Versu-

chen besser ein Dermatom oder ein ähnliches Messer verwendet werden, mit dem sich Schnitte flach durch die oberflächlichen Epidermisschichten legen lassen, wobei man mit ziemlicher Sicherheit Hautlappen mit konstanter Schichtdicke abträgt (z.B. 0,4 mm).

Die Wasserdiffusion durch Kallus vom Fuß ist auf jeden Fall erheblich größer als durch Barrierehäutchen. Für das verschiedene Verhalten von Kallus und Barrierehäutchen kommen ursächlich morphologische Differenzen und Unterschiede hinsichtlich ihrer chemischen Zusammensetzung in Betracht.

5. Wasserpermeation durch mit Aceton extrahierte Barrierehäutchen

Daß die Lipoide oder lipoidähnliche Substanzen eine nicht unbedeutende Rolle bei der Barrierefunktion spielen, konnte in Versuchen gezeigt werden, in denen die Barriere mit Aceton extrahiert wurde. Bei den herausgelösten Substanzen handelt es sich wahrscheinlich in erster Linie um Cholesterin oder Cholesterin-Ester: MALI, der epidermale Membranen mit Äther-Aceton-Gemischen behandelt hat, zeigte, daß 90% der extrahierbaren Substanzen aus Cholesterin bestehen (41). Die Erhöhung der Hautwasserabgabe und -aufnahme nach Behandlung der Haut mit Lipoidlösungsmitteln ist in vielen Versuchen in vivo und in vitro nachgewiesen worden (1, 16, 41, 49, 56, 67, 71). Gewisse Parallelen ergeben sich zu den Versuchen, in denen - praktisch in Umkehr einer Extraktion mit einem Lipoidlösungsmittel - poröse Cellulose-Filter mit Cholesterin belegt wurden, um die dadurch bewirkte Veränderung der Permeationszahl zu messen (s. S. 46).

Wenn man die von BERENSON und BURCH (1a) vertretene Modellvorstellung zugrunde legen will, werden durch die Lipoidlösungsmittel Lipoidkomplexe aus der hauptsächlich aus Keratin bestehenden Matrix herausgelöst.

Auch bei den Extraktionsversuchen bedarf die Methodik noch einer Vervollständigung:

1. Nicht Aceton, sondern Äther als Lösungsmittel, der mit Sicherheit Cholesterin gut löst.
2. Qualitative und quantitative Analyse der Barriereeluate.
3. Wiederauftropfen der Eluate auf solche künstliche Filter,

die durch das Lösungsmittel nicht verändert werden, bzw. Auftropfen auf die vorher eluierte Barriere.
4. Bestimmung der Wasserpermeation durch die Membran vor und nach dem Auftropfen des Eluates. So kann festgestellt werden, ob das Lösungsmittel die Größe der Wasserpermeation nur dadurch verändert, daß es die Lipoide aus der Barriere herauslöst oder ob es noch andersartige Angriffspunkte an der Barriere besitzt; so könnte es z.B. an den Barriere-Eiweißen angreifen und dadurch grob-strukturelle Veränderungen hervorrufen.

6. Einfluß von NaCl-Lösungen verschiedener Konzentration auf die Wasserpermeation durch Stratum corneum conjunctum

Es ließ sich zeigen, daß durch steigende Kochsalzkonzentrationen, die von einer Seite auf die Barriere einwirkten, die Wasserpermeation durch das Strat. corn. conj. herabgesetzt wird (s. S. 58), was dadurch seine Erklärung finden könnte, daß durch den Einfluß des Salzes eine Schrumpfung der Barriere zustande kommt, die mit einer Erhöhung des Barrierewiderstandes einhergeht. Zur Sicherstellung dieser Vermutung müssen weitere Versuche durchgeführt werden. Es ist zu erwägen, ob man nicht die Barriere vor dem Permeationsversuch mit Kochsalz- oder anderen Salzlösungen behandelt und dann erst ihre Durchlässigkeit z.B. für Wasserdampf bestimmt.

Anhang: Über Diffusionszahlen künstlicher und natürlicher Diffusionsmembranen

Über Diffusionszahlen (DZ) künstlicher und natürlicher Diffusionsmembranen gibt Tab. 21 Auskunft. Man sieht, daß z.B. Barriere in beidseitigem Wasserkontakt praktisch den Widerstand einer Polyäthylenmembran hat.

Kallus vom Fuß, der praktisch Disjunctum ist, ist um vieles wasserdurchlässiger als Barriere. (Die Richtigkeit der für Kallus angegebenen Diffusionszahl ist zweifelhaft, - sie kann größer sein, -weil nur einmal die Dicke einer Kallusmembran stellvertretend für die anderen gemessen wurde (s. auch S. 56)).

Den größten Diffusionswiderstand besitzt die nur mit Wasserdampf in Berührung stehende Barriere. Die Ergebnisse sprechen

dafür, daß der Diffusionswiderstand der Barriere stark vom Feuchtigkeitsgrad des umgebenden Milieus und damit vom eigenen Feuchtigkeitsgehalt beeinflußt wird.
(Berechnung der Diffusionszahl s. S. 44.)

aktive Phase	Diffusionsmembran	inaktive Phase	DZ $\frac{\mu l}{cm.h.Torr}$
Wasser	cholesteringetränkter Membranfilter	Wasser	$134 \cdot 10^{-4}$
Wasser	Kallus	Wasser	$128 \cdot 10^{-4}$
Wasser	Teflon	Wasser	$25 \cdot 10^{-4}$
Wasser	Polyäthylen	Wasser	$11 \cdot 10^{-4}$
Wasser	Barriere	Wasser	$8 \cdot 10^{-4}$
Wasserdampf	Barriere	Wasserdampf od. trockene Luft	$0{,}15 \cdot 10^{-4}$

Tab. 21. Diffusionszahlen (DZ) künstlicher und natürlicher Diffusionsmembranen.

IV. ZUSAMMENFASSUNG

1.) In vitro wurden mit einer Abrißmethode gewonnene zusammenhängende, mikroskopisch lochfreie Häutchen von Stratum corneum conjunctum menschlicher Haut (= Barriere-Häutchen) auf ihre Durchlässigkeit für mit Tritium markiertes Wasser und Wasserdampf untersucht.

2.) Die Methode bestand darin, die Barrierehäutchen zwischen radioaktiver und inaktiver wässriger bzw. dampfförmiger Phase in speziell dafür konstruierten Diffusionskammern auszuspannen und die Aktivitätszunahme im primär inaktiven Raum zu messen, um damit die durchgetretene Wassermenge festzustellen.

3.) Isolierte Barriere, die beidseitig mit Wasser in Berührung steht, liefert bei einer Temperatur von 25° C eine mittlere Permeationszahl von 13,2 $\mu l/cm^2.h$. Die Diffusionszahl, d.h.

die auf 1 Torr Dampfdruckdifferenz zwischen beiden Seiten des Barrierehäutchens umgerechnete Permeationszahl für eine Membrandicke von 1 cm beläuft sich auf 8.10^{-4} µl/cm.h.Torr.

4.) Von beiden Seiten mit Wasser bedeckter Kallus ist weit wasserdurchlässiger als die unter gleichen Bedingungen untersuchte isolierte Barriere.

5.) Gelöstes Kochsalz setzt in Abhängigkeit von der Konzentration die Durchlässigkeit von Barrierehäutchen für Wasser herab.

6.) Aceton vermag die Barriereeigenschaften erheblich zu verschlechtern, so daß die Barriere sich gegenüber Wasser ähnlich verhält wie ein mikroporöses Filter.

7.) Grenzt die Barriere auf einer oder beiden Seiten an Wasserdampf, so wird bei einer im aktiven wie im inaktiven Raum herrschenden Luftstromstärke von 13,2 l/h eine Dampfpermeation von 0,01 µl/cm^2.h.Torr erreicht. Die Diffusionszahl beträgt 0,15 . 10^{-4} µl/cm.h.Torr. Das bedeutet, daß der Widerstand der nur mit Wasserdampf in Berührung stehenden Barriere etwa 50 mal größer ist als der der beiderseits mit Wasser bedeckten Barriere.

8.) Als Ursachen der Herabsetzung des Barrierewiderstandes durch direkten Kontakt der Barriere mit Wasser wurden diskutiert:
   a. Elution von Barriereinhaltsstoffen und teilweise Barriereentfaltung.
   b. Wirksamwerden kapillarer Kräfte.
   c. Veränderung des Quellungszustandes der Barriere durch pH-Verschiebung.
   d. Erweiterung der Schweißdrüsenausführungsgänge und ihre Beteiligung am Permeationsvorgang.
   e. Herabsetzung des Widerstandes dadurch, daß sich die Poren und Spalte der Barriere mit Wasser füllen.
   f. Veränderte Benetzbarkeit der Barriere gegenüber dem Stratum corneum disjunctum der Haut.

9.) Die Wasserpermeation in vivo von Wasser in intakte Haut entspricht quantitativ weitgehend der sich in vitro vollziehenden Wasser-in-Dampf-Permeation durch Barrierehäutchen.

V. LITERATURVERZEICHNIS

Die mit + bezeichneten Arbeiten stammen aus dem Balneologischen Institut bei der Universität München.

1+ Angele, K., G. Erhard, K. Dirnagl und H. Drexel: Zur insensiblen Hautwasserabgabe an verschiedenen Körperstellen. Arch. Physikal. Ther. 18, 1966; im Druck.

1a Berenson, G.S. and G.E. Burch: Studies of diffusion of water through dead human skin. Amer. J. Trop. Med. 31, 834, 1951.

2 Bettley, F.R. and E. Donogue: Effect of soap on the diffusion of water through isolated human epidermis. Nature (London) 185, 17, 1960.

3 Betz, E.: Die kombinierte qualitative und quantitative Bestimmung der Hautwasserabgabe. Arch. Phys. Ther. 7, 312, 1955.

4 Blank, I.H.: Factors, which influence die water content of the stratum corneum. J. Invest. Dermat. 18, 433, 1953.

5 Blank, I.H.: Further observations on factors which influence the water content of the stratum corneum. J. Invest. Dermat. 21, 259, 1953.

6 Braun-Falco, O.: Das Wesen des parakeratotischen Verhornungsmodus aus histochemischer Sicht. Klin. Wschr. 35, 1182, 1958.

7 Brebner, D.F., D. Mck. Kerslake and J.L. Waddell: Diffusion of water vapour through human skin. J. Physiol. 132, 225, 1956.

8 Brody, .: The keratinization of epidermal cells of normal guinea pig skin as revealed by electron microskopy. J. Ultrastruct. Res. 2, 482, 1959.

9 Brody, I.: The ultrastructure of the tonofibrils in the keratinization process of normal human epidermis. J. Ultrastruct. Rev. 4, 264, 1960.

10 Brody, I.: The ultrastructure of the horney layer in normal and psoriatic epidermis as revealed by electron microscopy. J. Invest. Dermat. 39, 519, 1962.

11 Büttner, K.: Physikalische Bioklimatologie. Akadem. Verlagsges. MBK, Leipzig 1938.

12 Buettner, K.J.: Diffusion of water and water vapour through human skin. J. Appl. Physiol. 6, 229, 1953.

13 Buettner, K.J.: Diffusion of liquid water through human skin. J. Appl. Physiol. 14, 261, 1959.

14 Buettner, K.J.: Diffusion of water vapour through small areas of human skin in normal environment. J. Appl. Physiol. 14, 169, 1959.

15 Buettner, K.J.: On the transfer function of human skin. Dept. of Met. and Clim. Annual Report, 1960.

16+ Bundesmann, F.: Messung verschiedener Einflüsse auf die Hautwasserabgabe mit Hilfe der Infrarot-Strahlen-Absorption. Med. Diss., München 1965.

17 Burch, G.E. and T. Winsor: Diffusion of water through dead plantar, palmar and tarsal human skin and through toe nails. Arch. Dermat. and Syphilol. 53, 39, 1946.

18 Burckhardt, W.: Atlas und Praktikum der Dermatologie und Venerologie. Verlag Urban & Schwarzenberg München - Berlin 1963, 196 S.

19 Butler, E.: zit. in Wenzel, M. und P.E. Schulze: Tritium-Markierung. Verlag Walter de Gruyter & Co., Berlin 1962, 176 S.

20 Christophers E. and A.M. Kligman: Preparation of isolated sheets of human skin. J. Invest. Dermat. 40, 143, 1964.

21 De Long, C.W.: The percutaneous absorption of water vapour. Science 114, 397, 1951.

22 De Long, C.W., R.C. Thompson and H.A. Kornberg: Percutaneous absorption of trition oxide. Amer. J. Roentgenol. 71, 1038 - 1045, 1954.

23+ Dirnagl, K. und H. Drexel: Bilanzuntersuchungen zum Transport von Wasser und in Wasser gelösten Mineralstoffen durch die Haut. Pflüg. Arch. 272, 84, 1960.

24+ Dirnagl, K. und H. Drexel: Die quantitative Erfassung der Aufnahme von Quellinhaltsstoffen in die Haut. Arch. Physik. Ther. 15, 283 - 305, 1963.

25+ Dirnagl, K.: Vergleichende Messungen der Durchlässigkeit von intakter Haut und von isolierten Barrierehäutchen für Wasser und Jodid. In Lejhanec, G. und P. Hybášek: Die Struktur und Funktion der Epidermalen Barrieren. Facultas medica Universitatis Brunensis, 1965, 634 S.

26+ Drexel, H. und K. Dirnagl: Experimentelle Ergebnisse zum Wassertransport im Bade. Arch. Physik. Ther. 15, 153 - 159, 1963.

27 Erlhöfer, W.: zit. in Drexel, H. und K. Dirnagl: Experimentelle Ergebnisse zum Wassertransport im Bade. Arch. Physik. Ther. 15, 153, 1963.

28 Filhene, W.: zit. in Oppenheim, M.: Beiträge zur Frage der Hautabsorption mit besonderer Berücksichtigung der erkrankten Haut. Arch. Dermat. Syph. 93, 85, 1908.

29 Flury, F.: Resorption gasförmiger Stoffe durch die Haut. Zangger Festschrift, S. 836, 1934.

30+ Fricke, W.: Methodische Beiträge zur fortlaufenden Messung der Perspiratio insensibilis kleiner Hautareale. Med. Diss., München 1965.

31 Goldschmidt, H. and A.M. Kligman: zit. in Montagna, W. and W.C. Lobitz, Jr.: The Epidermis. Academic Press, New York and London 1964, 649 S.

32 Grüneberg, Th. und A. Szakall: zit. in Szakall, A.: Experimemtelle Daten zur Klärung der Funktion der Wasserbarriere in der Epidermis des lebenden Menschen. Berufsdermatosen 6, 171 - 162, 1958.

33 Hayes, F.N.: zit. in Wenzel, M. und P.E. Schulze: Tritium-Markierung. Verlag Walter de Gruyter & Co. Berlin, 1962, 176 S.

34 Heerd, E. und K. Ohara: Untersuchungen über die Wasserdampfabgabe kleiner Hautflächen beim Menschen. I. Die Abhängigkeit vom Wasserdampfdruck in der umgebenden Luft bei normaler Hauttemperatur. Arch. Physiol. 276, 32, 1962.

35 Herrmann, F., R. Scher, W.M. Coon und L. Mandol: Untersuchungen der Lipoide in verschiedenen Bezirken der Hautoberfläche und verschiedenen Lagen der Hornschicht (Menge, Säurezahl und Ausbreitungsindex). Hautarzt 11, 8, 1960.

36 Hunter, R., H. Pinkus and C.H. Steele: Examination of the epidermis by the strip method. III. The number of keratin cells in the human epidermis. J. Invest. Dermat. 27, 31, 1956.

37 Isherwood, P.A.: A modified cell for the determination of water diffusion through skin. J. Invest. Dermat. 40, 143, 1963.

38 Kaufmann, W., R. Thauer und G. Zöllner: Der insensible Gewichtsverlust als Funktion der Umweltbedingungen. Der Wasserdampfdruck der Hautoberfläche und die Wasserdurchgangszahl der Haut in Abhängigkeit von Temperatur und Wasserdampfdruck der umgebenden Luft im thermoindifferenten Bereich. Pflüg. Arch. 261, 189, 1955.

39 Kerslake, D.: The rate of diffusional water loss through human skin. J. Physiol. 127, 18, (London) 1955.

40 Kligman, A.M.: The biology of the stratum corneum. In Montagna, W. and W.C. Lobitz, Jr.: The epidermis. Academic Press, New York and London 1964, 649 S.

41 Mali, J.H.W.: The transport of water through the human epidermis. J. Invest. Dermat. 27, 451 - 469, 1956.

42 Malkinson, F.D.: Studies on the percutaneous absorption of C^{14}-labeled steroids by use of the glass-flow cell. J.Invest. Dermat. 31, 19. 1958.

43 Malkinson, F.D.: Permeability of the stratum corneum. In Montagna, W. and W.C. Lobitz, Jr,: The epidermis. Academic Press, New York and London 1964, 649 S.

44 Marzulli, F.: Barriers to skin penetration. J. Invest. Dermat. 39, 387, 1963.

45 Matoltsy, A.G. and C.A. Balsamo: A study of the components of the cornified epithelium of human skin. J. Biophys. Biochem. Cytol. 1, 339, 1955.

46 Matoltsy, A.G.: The chemistry of keratinization. In Montagna, W. and R.A. Ellis: The biology of hair growth.Academic Press, New York, 1958.

47 Matoltsy, A.G., A. Schragger and M.N. Matoltsy: Observations on regeneration of the skin barrier. J. Invest. Dermat. 38, 251, 1962.

48 Montagna, W.: The structure and function of skin. Academic Press, New York and London 1956, 356 S.

49 Onken, H.D. and C.A. Moyer: The water barrier of the human epidermis. Arch. Dermat. 87, 584, 1963.

50 Oppenheim, M.: Beiträge zur Frage der Hautabsorption mit besonderer Berücksichtigung der erkrankten Haut. Arch. Dermat. Syphilis 93, 85, 1908.

51 Packard Tri-Carb Liquid Scintillation Spectrometer Modell 314: Operation Manual . Packard Instrument Company, Inc. La Grange, Illinois 1958.

52 Peiss, C.N., W.C. Randall and A.B. Hertzmann: Hydration of the skin and its effect on sweating and evaporative water loss. J. Invest. Dermat. 26, 459, 1956.

53 Pinson, E.A.: Cutaneous insensible perspiration. American. J. Physiol. 137, 492 - 503, 1942.

54 Pinson, E.A.: Water exchanges and barriers as studied by the use of hydrogen isotopes. Physiol. Rev, 32, 123, 1952.

55 Pirlet, K.: Individuelle Unterschiede der Hautwasserabgabe und ihre Bedeutung für den Wärmehaushalt. Arch. Physikal. Ther. 11, 378 - 384, 1959.

56 Romiti, N. und A. Szakall: Der Einfluß verschiedener Lipid-Lösungsmittel auf die Durchlässigkeit der Hornschicht für Wasser. Der Abdeckungseffekt einiger Fettstoffe. Arch. Klin. Exp. Dermat. 218, 52, 1964.

57 Rothberg, S., R.G. Counse and J.C. Lee: Glycine-C^{14} incorporation into the proteins of normal strat. corn. and abnormal strat. corn. ofpsoriasis. J. Invest. Dermat. 37, 497, 1961.

58 Rothman, S.: Physiology and biochemistry of the skin. Univ. of Chicago Press, Chicago, Illinois 1954.

59 Schwiegk, H.: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie. Springer Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg, 1953, 842 S.

59a Smith, J.G., R.W. Fischer and H. Blank: The epidermal barrier. A comparison between scrotal and abdominal skin. J. Invest. Dermatol. 36, 337, 1961.

60 Spier, H.W. und G. Pascher: Quantitative Untersuchungen über die freien Aminosäuren der Hautoberfläche. - Zur Frage ihrer Genese. Klin. Wschr. 31, 997, 1953.

61 Spier, H.W. und P. v. Caneghem: Zur Histochemie der Verhornung. Arch. Klin. Exp. Dermat. 206, 344, 1957.

62 Spier, H.W. und G. Pascher: Die wasserlöslichen Bestandteile der peripheren Hornschicht (Hautoberfläche). Quantitative Analysen. Arch. Klin. Exp. Dermat. 209, 181, 1959.

63 Spitta, O.: Über die Größe der Hautausscheidungen und der Hautquellung im warmen Bade. Arch. Hygiene 36, 45 - 56, 1899.

64 Stöhr, P., W. Möllendorf und K. Goerttler: Lehrbuch der Histologie. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1959, 560 S.

65 Stüpel, H. und A. Szakall: Die Wirkung von Waschmitteln auf die Haut. Dr. Alfred Hüthig Verlag, Heidelberg 1957, 261 S.

66 Szakall, A.: Über die Eigenschaften, Herkunft und physiologischen Funktionen der die H-Konzentrationen bestimmenden Wirkstoffe in der verhornenden Epidermis. Arch. Klin. Exp. Dermat. 201, 331, 1955.

67 Szakall, A.: Über die Morphologie und Physiologie der Wasserbarriere in der lebenden menschlichen Epidermis. Pflüg. Arch. 266, 16, 1957.

68 Szakall, A.: Über den Verlust und Nachschub der hygroskopen, wasserlöslichen Inhaltsstoffe in der Hornschicht beim lebenden Menschen. Arch. Klin. Exp. Dermat. 206, 374, 1957.

69 Szakall, A.: Biologie der Hautoberfläche. Übersichtsreferat zum XI. Internationalen Dermatologischen Kongreß in Stockholm. Berufsdermatosen 6, 93, 1958.

70 Szakall, A.: Experimentelle Daten zur Klärung der Funktion der Wasserbarriere in der Epidermis des lebenden Menschen. Berufsdermatosen 6, 171, 1958.

71 Szakall, A.: Über die Funktion des Stratum corneum conjunctum der Haut als Wasserbarriere beim lebenden Menschen: Die Rolle der Lipoide. Fette und Seifen 61, 774, 1959.

71a Szakall, A.: Unveröffentlichte Versuche; zit. in Stüpel, H. und A. Szakall: Die Wirkung von Waschmitteln auf die Haut. Dr. Alfred Hüthig Verlag, Heidelb. 1957, 261 S.

72 Szczesniak, A.S., H. Sherman and R.S. Harris: The percutaneous absorption of water. Science 113, 293 - 294, 1951.

73 Thauer, R. und G. Zöllner: Der insensible Gewichtsverlust als Funktion der Umweltbedingungen. Seine Abhängigkeit von dem Wasserdampfdruck der Luft im indifferenten Temperaturbereich. Pflüg. Arch. Physiol. 258, 58 - 71, 1953.

74 Thauer, R., G. Zöllner und W. Kaufmann: Der insensible Gewichtsverlust als Funktion der Umweltbedingungen. Der Anteil von Atmung und Haut an der Gesamtperspiration. Pflüg. Arch. Physiol. 260, 1 - 23, 1954.

75 Thiele, F.A.J. and K. Schutter: A new micro method for measuring the water-balance of the human skin. Salt crystal method. J. Invest. Detmat. 39, 95, 1962.

76 Tregear, R.T.: Relative penetrability of hair follicles and epidermis. J. Physiol. (London) 156, 307, 1961.

77 Tregear, R.T. and P. Dirnhuber: The mass of keratin removed from the stratum corneum by stripping with adhesive tape. J. Invest. Dermat. 38, 375, 1962.

78 Tronnier, H.: Zur Perspiratio und ihrer Bedeutung. Die Medizin. Welt 34, 1 - 19, 1964.

79 Webb, P., L.N. Garlington and M.J. Schwarz: Insensible weigh loss at high skin temperatures. J. Appl. Physiol. 11, 41, 1957.

80 Weibrecht, R.: Der Szintillationszähler. Aufbau und Wirkungsweise. VEB Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig 1961, 88S.

81 Wenzel, M. und P.E. Schulze: Tritium-Markierung. Verlag Walter de Gruyter & Co, Berlin 1962, 176 S.

82 Whitehouse, A.G.A., W. Hancock and J.S. Haldane: zit. in Drexel, H. und K. Dirnagl: Experimentelle Ergebnisse zum Wassertransport im Bade. Arch. Physikal. Ther. 15, 153, 1963.

83 Winsor, T. and G.E. Burch: Differential roles of layers of human epigastric skin on diffusion rate of water. Arch. Internal Med. 74, 428, 1944.

84 Zöllner, G. und R. Thauer: Der insensible Gewichtsverlust als Funktion der Umweltbedingungen. Seine Abhängigkeit vom Wasserdampfdruck der Luft in Lufttemperaturen oberhalb des Indifferenzbereiches. Pflüg. Arch. 259, 281 - 293, 1954.

85 Zöllner, G., R. Thauer und W. Kaufmann: Der insensible Gewichtsverlust als Funktion der Umweltbedingungen. Die Abhängigkeit der Hautwasserabgabe von der Hauttemperatur bei verschiedenen Temperaturen und Wasserdampfdrucken der umgebenden Luft. Pflüg. Arch. Physiol. 260, 261 - 273, 1955.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. H. v. Braunbehrens für die Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. H. Drexel, Herrn Dipl.-Phys. K. Dirnagl und Herrn Dipl.-Chem. H. Pratzel für die vielseitigen Anregungen und den freundlichen Rat bei der Durchführung der Experimente und ihrer Darstellung.

Lebenslauf

Ich, Jutta Bella Richter, bin am 16. Juli 1940 in Kiel geboren als Tochter des damaligen Marineintendanturrats, des späteren Regierungsdirektors Dr. iur. Wilhelm Richter und seiner Ehefrau Ruth, geb. Biefang. Im gleichen Jahr wurde mein Vater nach Berlin versetzt, wohin wir alsbald umzogen. Gegen Ende 1943 wurde unsere Wohnung durch einen Bombenangriff total zerstört. Meine Mutter nahm daraufhin mit mir Aufenthalt bei Verwandten in Ilmenau. Nach dem Einmarsch der Russen - 1945 - verließen wir Thüringen und fanden Unterkunft bei Verwandten in Vennikel/Kapellen, wo ich 1947 eingeschult wurde. Von Ostern 1951 bis zum Jahre 1960 besuchte ich das Mädchengymnasium in Moers. Im Sommersemester 1960 schrieb ich mich in die Philosophische Fakultät der Universität Köln ein. Nach dem ersten Semester Wechsel zur Medizinischen Fakultät. Vom Wintersemester 1961/62 bis zum Sommersemester 1963 Studium der Medizin an der Universität München, wo ich im Wintersemester 1962/63 die Ärztliche Vorprüfung ablegte. 1963/64 Gastsemester an der Universität Wien. Fortsetzung des Medizinstudiums an der Universität München bis zum Wintersemester 1965/66. Am 11. Juli 1966 bestand ich in München das Medizinische Staatsexamen. Seit November 1966 bin ich als Medizinalassistentin tätig.

Bamberger Fotodruck · Rudolf Rodenbusch